

ZUR FRAGE DER DIAGNOSTIK MALIGNER TUMOREN
VERMITTELS DER SERUMELEKTROPHORESE

von

WERNER DIEHL

1965.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

ZUR FRAGE DER DIAGNOSTIK MALIGNER TUMOREN

VERMITTELS DER SERUMELEKTROPHORESE

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

WERNER DIEHL

aus Mainz

MAINZ 1965

Dekan: Professor Dr.med. Korting
Referent: Professor Dr.med. Helmut Seckfort
Korreferent: Professor Dr.med. Kurt Voit em.
Tag der mündlichen Prüfung: 26. Mai 1965

Gesamtherstellung: Ditters Bürodienst Mainz

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

A. Fragestellung	1
B. Grundsätzliches zur Methodik der Eiweißelektrophorese im Serum	2
1. Geschichtliches	2
2. Theoretische Grundlagen	2
3. Normalwerte, Reproduzierbarkeit und Fehlerbreite	5
C. Einschlägige Literatur	10
D. Eigene Untersuchungen	25
1. Material	25
2. Methodik und statistische Grundlagen	26
3. Normalwerte	28
4. Elektrophoreseverhältnisse bei Tumorkranken (Übersicht) ..	29
5. Einzelergebnisse	30
a) Ergebnisse der einzelnen Tumorarten (Auswertung der Tab.4 und deren graphische Darstellung)	30
b) Das Verhalten der einzelnen Fraktionen (in Prozenten) .	34
c) Erkennbarkeit von Metastasen	34
d) Erkennbarkeit von Lebermetastasen	36
e) Vergleich: Gesamtelektrophoresewerte der einzelnen Tumoren ohne Metastasen mit den entsprechenden Tumo- ren mit Lebermetastasen und seine graphische Dar- stellung (Abb.3)	38
E. Diskussion	39
F. Zusammenfassung	43
G. Literaturverzeichnis	44

A. FRAGESTELLUNG

Wie in früheren Jahrhunderten die großen Seuchenepidemien fordern heute noch die bösartigen Geschwülste jährlich Millionen Opfer. Als Ursache der Seuchen wurden die jeweiligen Erreger entdeckt, und es ergaben sich mit ihrer Entdeckung konsequente Methoden der Vernichtung. Indessen liegen bei den Geschwülsten die Dinge anders. Gewiß hat FIBINGER (25) schon 1913 durch Verfütterung von Schaben (*Periplaneta americana*), die mit *Spiroptera*, einer Wurmart, infiziert waren, Krebs des Rattenvormagens experimentell erzeugen können. Im Jahre 1910, als ROUS (60) seine Virustheorie eines von ihm beobachteten Hühnervirus aufstellte, die bald durch Züchtung und Darstellung von Viren aus Tumoren durch CLAUDE, PORTER und PICKELS u. a. (16) bestätigt wurde, setzte ein Sturm von bakteriellen Versuchen und Experimenten ein. Groß war jedoch die Enttäuschung, als in rascher Folge weitere Ursachen der Krebsentstehung bekannt wurden, um nur einige zu nennen: eine ganze Reihe von aromatischen Kohlenwasserstoffen, wie Benzpyren, verschiedene Farbstoffe u. a., Strahlungsenergie der verschiedensten Wellenlängen, versprengte Embryonalkeime und nicht zuletzt die Warburg'sche Theorie der Atemschädigung der Zellen als Ursache der Krebszellenentstehung. Da es wegen dieser verschiedensten Ursachen nicht möglich war, eine einheitliche Therapie zur Anwendung zu bringen, um das Übel an der Wurzel zu beseitigen, wurde das ganze Schwergewicht auf die Früherkennung der Tumoren gelegt, um mit operativer Therapie, Bestrahlung oder cytostatischen Stoffen einigermaßen Erfolg buchen zu können. - Zahlreiche Untersuchungsmethoden wurden ausgebaut und vervollkommen. Die Röntgenologie führt Kontrastdarstellungen in verfeinertem Maße ein, entwickelte die Tomographie, den endoskopischen Methoden wurden weitere Anwendungsmöglichkeiten erschlossen, die cytologischen Methoden verfeinert; um nur einige Verfahren hier zu nennen. Jedoch haften jedem dieser Verfahren Mängel an, da sie immer nur begrenzt anwendbar sind. - Nach Bekanntwerden der prinzipiellen Möglichkeiten der Trennung von Serumproteinen auf Filtrierpapier mittels der Elektrophorese durch DURRUM, TURBA und ENENKEL (19), sowie WIELAND und FISCHER (71) im Jahre 1949, zog man das Bluteiweißbild mit zur Diagnostik heran. Die Methode schien dank der zentralen Bedeutung des Eiweißstoffwechsels aller Zellen erfolgversprechend zu sein.

In der vorliegenden Arbeit habe ich es mir zur Aufgabe gemacht, einen Überblick über die im bisherigen Schrifttum gewonnenen Ergebnisse der Papierelektrophorese bei Tumoren zu geben und anhand von 523 Fällen zu prüfen,

inwieweit diese Methode zu einer zuverlässigen Tumordiagnostik herangezogen werden kann und zu der Frage Stellung zu nehmen, ob es charakteristische Veränderungen im Bluteiweißbild bei den verschiedensten Tumoren gibt, insbesondere, ob mittels der Papierelektrophorese eine Diagnostik von Lebergeschwülsten möglich ist.

B. GRUNDSÄTZLICHES ZUR METHODIK DER EIWEISSELEKTROPHORESE IM SERUM

1. Geschichtliches

Nach WUHRMANN und WUNDERLY (73) waren es HITTORF und Oliver LODGE (38) im Jahre 1853 und 1866, die als erste die Auftrennung gelöster Substanzen durch den elektrischen Strom erforschten. Die Bezeichnung Elektrophorese wird bereits 1899 durch HARDY in England gebraucht, in Deutschland 1909 von MICHAELIS. 1925 nahm dann Arne TISELIUS seine Arbeiten auf und gab dann im Jahre 1937 seine Elektrophorese-Apparatur an. GRASSMANN und HANNIG (28) berichten, daß bereits im gleichen Jahr KLOBUSITZKY und KÖNIG (42) Überführungsversuche an Schlangentoxinen sowie Trennungen von Farbstoffgemischen auf mit Elektrolyten getränkten Filtrierpapierstreifen durchgeführt haben. Diese Methode geriet offenbar wieder in Vergessenheit, da im Jahre 1949 in kurzer Folge erneut DURRUM, TURBA und ENENKEL (19), WIELAND und FISCHER (71) über die Möglichkeit der Proteintrennung auf Filtrierpapier berichten. Seither hat die Verbreitung und Beliebtheit elektrophoretischer Proteinfractionierung als klinische Routinemethode stark an Bedeutung gewonnen, da man erkannt hat, daß bestimmte Krankheiten mit charakteristischen Veränderungen des Elektrophoresebildes einhergehen, was z.B. WUHRMANN und WUNDERLY (73) veranlaßt hat, ihre Konstellationstypen aufzustellen, die in ähnlicher Form schon von anderen Autoren herausgestellt wurden; einige Autoren wie z.B. WUHRMANN (72) selbst stellen das "Bluteiweißbild" gleichberechtigt neben das "Blutbild".

2. Theoretische Grundlagen

Um verstehen zu können, weshalb es möglich ist, die Bluteiweißkörper mit Hilfe des elektrischen Stromes in ihre einzelnen Komponenten zerlegen zu können, ist es notwendig, kurz auf die Ampholytnatur der Proteine einzugehen.

Die Proteinteilchen tragen gleichzeitig negative - COO - Gruppen wie positive - NH⁺₃ - Gruppen. Sie sind als Ampholyte charakterisiert dadurch, daß

sie sich als schwache Säuren mit schwachen Basen und als schwache Basen mit schwachen Säuren verbinden können. Je nach dem pH-Wert des Lösungsmittels können H^+ oder OH^- -Ionen abdissoziiert werden. Ist das Lösungsmittel eine Säure, dann wird die Dissoziation der H^+ -Ionen zurückgedrängt, das Eiweiß verhält sich wie eine Base. Ist umgekehrt das Lösungsmittel eine Base, dann wird die Dissoziation der OH^- -Ionen zurückgedrängt: das Eiweiß verhält sich wie eine Säure. Aus diesem Verhalten leiten sich die Puffereigenschaften des Eiweißes ab. Es gibt nun eine Reaktion, bei der gleichviel Anionen als auch Kationen vorhanden sind. In diesem Fall sind die Ladungen der $-COO^-$ -Gruppen durch die Ladungen der NH_3^+ -Gruppen neutralisiert. Man bezeichnet dies als isoelektrischen Punkt. Das Eiweiß hat dann seine geringste Stabilität, es fällt aus (FISCHBACH, 26). Außerdem findet beim isoelektrischen Punkt keine Wanderung der Proteine im elektrischen Strom statt. - Da nun die Proteine normalerweise einen negativen Ladungsüberschuß zeigen, wandern sie in einem Lösungsmittel mit einem alkalischen pH-Wert bei Gleichstrom zur Anode (+).

Da die verschiedenen Proteine eine verschiedene Nettoladung tragen, wandern sie auch verschieden schnell, wenn man an ihre Lösung einen Gleichstrom anlegt; und zwar wandert das Albumin am schnellsten, während das gamma-Globulin mit der kleinsten überschüssigen Ladung am langsamsten wandert. - Diese Tatsachen machte sich TISELIUS mit seiner Apparatur zunutze. Bei seiner klassischen Methode, die in der Hauptsache aus einem U-Rohr besteht mit zwei seitlich angebrachten Elektrodengefäßen, bildet das Proteingemisch mit der Pufferlösung eine Grenzfläche. Beim Stromdurchgang wandern die Komponenten des Proteingemisches durch ihre Eigenladungen. Es entstehen neue Grenzflächen mit unterschiedlichen Dichten der einzelnen Schichten. Diese unterschiedlichen Dichten werden mittels einer Optik als Kurve aufgezeichnet. Der apparative Aufwand, die große Serummenge und die Tatsache, daß trotz exakten Arbeitens, selbst nach Entwicklung der Halbmikromethode nach ANTWEILER, die Auftrennung des Proteingemisches nur in Albumin und gamma-Globulin möglich war, während die anderen Fraktionen Komponentensummen darstellten, ließen die klassische Methode von TISELIUS nach Entwicklung der Papierelektrophorese bald in den Hintergrund treten.

Es kann an dieser Stelle nicht Aufgabe sein, die Tiselius-Methode in allen Einzelheiten zu beschreiben, dazu sei auf die einschlägige Literatur von WUHRMANN-WUNDERLY (73), MÜLLER-SEIFERT (50) und die Arbeit von GRASSMANN und HANNIG (28) verwiesen. Auch von der Papierelektrophorese soll hier nur das Prinzipielle erörtert werden.

Bei der Papierelektrophorese wird das Serum quer auf einen Filtrierpapierstreifen aufgetragen. Dieser wird mit beiden Enden in eine Pufferlösung eingetaucht so daß sich das Filtrierpapier mit der Pufferlösung vollsaugen kann. Beim nachfolgenden Stromdurchgang wandern die Proteine. Der Streifen wird nach einer bestimmten Laufzeit herausgenommen und getrocknet, danach gefärbt. Proteine und Papier färben sich ungleichmäßig an, infolgedessen muß wieder entfärbt werden, bis das Papier seine Ausgangsfarbe zurückerhalten hat und nur noch die verschieden stark angefärbten Zonen des Proteingemisches eine Farbretention zeigen (diese Proteinzonen haben der Methode in den angloamerikanischen Ländern die Bezeichnung Zonenelektrophorese eingetragen). Die getrockneten Streifen werden durch Einlegen in Öl transparent gemacht. Die verschiedenen Farbstoffdichten der einzelnen Zonen werden mit Hilfe der Photometrie (Extinktionsschreiber) als Kurve in ein Koordinatensystem eingezeichnet und mit Hilfe eines Planimeters unter Einzeichnung der Gauß'schen Kurven eine Beziehung zwischen Fläche und Relativprozenten als auch Absolutprozenten der einzelnen Fraktionen hergestellt, oder die einzelnen transparenten Streifen werden mittels eines Integralschreibers ausgewertet. Auf diese Weise lassen sich fünf elektrophoretische "Reinfraktionen" unterscheiden: die Albumine sowie das alpha-1-, alpha-2-, beta- und gamma-Globulin. (Auf die methodischen Einzelheiten und Modifikationen sei auf die obige Literatur verwiesen.)

HITZIG (39) z.B. vertritt die Auffassung, daß die Papierelektrophorese eine grobe Methode sei, da sie nur auf einem einzigen Kriterium basiere, nämlich der elektrischen Ladung der Eiweißmoleküle. Ihm war es gelungen, die fünf elektrophoretisch einheitlichen Fraktionen mit Hilfe der Immunelektrophorese in weitere 20 bis 30 Komponenten zu zerlegen. (Bei der Immunelektrophorese werden nach Beendigung des normalen Elektrophoresevorganges seitlich entsprechende Antisera zugegeben. Dort, wo die Antigene des Serums mit den Antikörpern des Immunserums zusammentreffen, entstehen Präzipitationslinien.) Natürlich muß von seiner Warte aus bei einer Auftrennung der fünf Elektrophoresefraktionen in weitere 20 bis 30 Fraktionen die Elektrophoresemethode als relativ grob erscheinen. WUHRMANN und WUNDERLY (73) weisen aber mit Recht darauf hin, daß Elektrophorese und Immunelektrophorese nicht auf einen Nenner zu bringen sind. Man darf nicht vergessen, daß beide Methoden ganz verschiedenen Fragestellungen dienen und sie nicht miteinander vergleichen, zumal ja doch auch für erstere auf Grund der elektrischen Ladungen keine weiteren Auftrennungen möglich sind. HITZIG (39) hat hier zwei Methoden einander gegenübergestellt, die auf gar keinen Fall zu vergleichen sind.

3. Normalwerte, Reproduzierbarkeit und Fehlerbreite

PIEPER und MOLINSKI (54) zeigten in ihrer statistischen Erhebung, daß die methodischen Fehler der Eiweißelektrophorese von Bearbeiter zu Bearbeiter beträchtlich sein können. Sie berechneten die Streuung, die bei je zehnfacher Ablesung eines Streifens an sechs verschiedenen Kliniken durch ebensoviele Bearbeiter entstand. WUHRMANN und WUNDERLY (73) zeigen deutlich (Tabelle 1, nach S. 6), wie groß die Abweichungen der einzelnen Untersucher voneinander sind, weisen aber gleichzeitig darauf hin, daß erst und nur die Reihenuntersuchung imstande sei, die Zufälligkeit der physiologischen Schwankungsbreite zu kompensieren und einen absoluten Mittelwert zu liefern.

Natürlich kann bei Tabelle 1 keine statistische Auswertung erfolgen, da sich jeder Wert auf eine andere Technik und Färbemethode bezieht. Um eine Beziehung zwischen den einzelnen Methoden herzustellen, müßte erst der methodische Fehler ermittelt werden; dieser ist nach den Berechnungen von PIEPER und MOLINSKI (54) nicht unbeträchtlich, was bei einem so mehrstufigen und heterogenen Verfahren, wie es die Elektrophorese darstellt, nicht verwundert. Trotz aller Bemühungen wird sich eine gewisse Fehlerbreite nicht ganz ausschalten lassen. Da jede Modifikation der Methode ihre Eigengesetzlichkeit hat, müssen die Werte voneinander abweichen. Es kann somit gar keine absoluten Normalwerte geben. Um so mehr ist es verwunderlich, daß, wie PEZOLD (52) schreibt, noch 1956 EBERHARD (20) in den verschiedenen physiologischen Schwankungsbreiten Gesunder eine erhebliche Einschränkung des Wertes der Elektrophorese sieht. Mit Recht weist SANDKÜHLER (62) 1957 darauf hin, daß ein Vergleich der einzelnen Methoden und die Aufstellung von Normalwerten deswegen nicht möglich sei, weil die Werte meist in Relativprozenten angegeben würden und nicht zuletzt auch deswegen der Streubreich so hoch sei. Er weist auch darauf hin, daß kein geringerer als WALDENSTRÖM schon 1949 darauf aufmerksam gemacht habe, daß bei der Elektrophorese absolute Werte angegeben werden müßten. - Um die methodische Fehlerbreite der jeweiligen Modifikation auf ein Minimum herabzudrücken und dadurch auch die Abweichung zu verringern, gibt PEZOLD (52) folgende zehn Punkte an, deren Einhaltung er strikte fordert:

1. Konstanter, stabilisierter, exakt regelbarer Gleichstrom.
2. Äquilibrierte feuchte Kammer (H_2O -Dampf gesättigte Atmosphäre).
3. Niveaugleichheit in den Elektrodengefäßen.
4. Stabilisierte Pufferlösung mit konstantem pH und konstanter Ionen-Größe.

5. Bei Vergleichsuntersuchungen gleiche Trennzeiten (Diffusionsvorgänge im Papier) unter Ansatz konstanter Volumina und gleicher Proteinkonzentration der zu untersuchenden Flüssigkeiten.
6. Für die Zwecke der Elektrophorese geeignetes standardisiertes Filtrierpapier, das eine mittlere Migrationsgeschwindigkeit erlaubt und genügend lichtdurchlässig ist.
7. Nach Farbstoffcharge, Konzentration des Farbstoffes und Zeitdauer standardisierte Färbung der Proteinzone und schonende, aber vollständige Hintergrundentfärbung.
8. Einwandfreie Vorbereitung zur Photometrie.
9. Photometrie mit monochromatischem Licht, empfindliches Photoelement, einwandfreie Spannungsstabilisierung, hochempfindliches Galvanometer und logarithmisch geeichte Skala.
10. Zur Transparenzphotometrie homogene Spaltausleuchtung, der Breite der gefärbten Eiweißzone angepaßte Lichtspaltbreite.

Diesen Postulaten muß noch hinzugefügt werden, daß auch die Einzeichnung der Gauß'schen Kurven, sowie die Planimetrie mit Präzision durchgeführt werden muß. Gerade die Einzeichnung der Gauß'schen Kurven, die meist mit freiem Augenmaß eingezeichnet werden, da es mit starren Kurvenlinealen fast unmöglich ist, allen individuellen Kurvenverlaufsformen gerecht zu werden, kann viele Fehlermöglichkeiten mit sich bringen. Sie sollte, wie auch der ganze Elektrophoresevorgang selbst, möglichst vom gleichen Bearbeiter ausgeführt werden, was zweifelsohne eine große Fehlerminderung mit sich bringt. GRASSMANN und HANNIG (28) haben die Gesamtstreuung (Fehlerbreite und biologische Streuung) ihrer Methode an fünfundzwanzig Serien mit achtundsiebzig Bestimmungen untersucht und geben folgende Werte für den mittleren Fehler an:

Albumin:	+ 4,2
alpha-1-Globulin:	+ 2,1
alpha-2-Globulin:	+ 2,5
beta-Globulin:	+ 2,5
gamma-Globulin:	+ 4,2

SCHEURLIN (67) gibt für die Gesamtstreuung (Fehlerbreite und biologische Streuung) folgende Werte an:

A u t o r	Papier-Elek- trophorese	Zahl der Untersuchungen	Albumin	alpha-1- Globulin	alpha-2- Globulin	beta- Globulin	gamma- Globulin
Plückthun u. Göttinger, 1951	P.E.	15	59,0 ^{+2,45}	4,2 ^{+0,67}	8,0 ^{+1,14}	10,6 ^{+1,85}	18,2 ^{+2,54}
Grasemann u. Hannig, 1952	P.E.	25	61,3	4,1	8,1	11,0	15,5
Koiv, Wallenius u. Grönwall, 1952	P.E.	10	72,9	1,4	3,5	8,6	13,6
Gras	P.E.	26	66,6	10,1		8,7	14,6
Caspani u. Bernasconi, 1952	P.E.	11	62,7	3,9	7,5	10,7	14,9
Sommerfelt	P.E.	13	55,4	4,4	8,1	10,0	22,2
Goa, 1951	P.E.	17	59,2	3,8	6,0	11,1	19,6
Brante, 1952	P.E.	39	64,9	7,6		11,1	16,4
Eser, Heinzler u. Wild, 1953	P.E.	44	59,0	4,3	7,7	12,2	16,5
Antonini u. Piva, 1953	P.E.	15	55,7	4,0	7,9	12,6	19,5
Knapp u. Sieler	P.E.	8	60,5 ^{+2,4}	4,0 ^{+1,85}	9,5 ^{+1,8}	11,0 ^{+2,1}	15,0 ^{+2,3}
Sommet u. Rothain, 1953	P.E.	13	61,7	4,3	7,5	10,2	16,3
Bogdanowicz, Orsini u. Stein, 1953	P.E.	25	61,9	3,9	7,3	10,7	16,5
Berger, 1953	P.E.	10	54,2	4,0	7,5	12,5	21,8
Oldershausen, Aly u. Gries, 1953	P.E.	15	64,2	4,5	7,9	10,4	14,1
Groulade, Tizzani u. Drufovka, 1954	P.E.	35	58,6	3,4	7,5	12,5	18,0
Sachs, Cady u. Ross, 1954	P.E.	5	49,1	6,5	10,6	14,3	19,5
Fuchs u. Flach, 1955	P.E.	200	61,2	6,2	7,5	11,3	16,7
Drevon u. Donikian, 1955	P.E.	200	61,7	5,5	6,8	9,2	15,0
Scheurlien, 1955	P.E.	29	59,6	5,0	6,6	12,3	15,0
Zettel u. Mitarb. 1955	P.E.	30	63,6	4,1	7,4	9,9	15,0
Von Studnitz, 1955	P.E.	53	60,9	4,1	6,6	11,5	16,9
Märner, 1955	P.E.	79	63,8	4,8	7,0	12,0	12,4
Schrade, Böhrler u. Becker, 1955	P.E.	10	57,6	3,8	7,5	15,1	16,1
Devot, Pignard u. Legrain, 1956	P.E.	15	58,1	4,9	9,4	12,2	15,4
Franken, 1956	P.E.	5	59,0	4,0	10,5	12,5	14,0
Scheiffarth, Berg u. Schrioker, 1956	P.E.	24	60,0	5,3	7,7	11,2	15,8
Owen	P.E.	12	66,8	4,3	6,9	9,2	12,8
	P.E.	12	63,3	4,3	7,1	7,3	17,7
	P.E.	25	58,5	3,0	7,5	12,0	19,0
Jörke u. Heuschel	P.E.	30	59,5	5,2	8,4	11,9	15,0
Wührmann u. Wunderly	P.E.	12	56,2 ^{+4,35}	4,1 ^{+1,14}	6,7 ^{+1,28}	9,8 ^{+1,64}	14,1 ^{+2,92}
Riva u. Martini	P.E.	25	57,8	4,5	8,2	9,6	19,9
Körver	P.E.		59,0	3,4	7,7	12,5	16,5 Relativ
Broicher u. Odenthal	P.E.		4,31	0,31	0,56	1,21	0,91 g %
Lowenthal u. van Sande	P.E.	34	61,0	4,2	7,6	10,5	16,7

Albumin:	<u>+ 4,0</u>
alpha-1-Globulin:	<u>+ 0,98</u>
alpha-2-Globulin:	<u>+ 1,12</u>
beta-Globulin:	<u>+ 1,92</u>
gamma-Globulin:	<u>+ 2,52</u>

Er untersuchte nach der Methode GRASSMANN und HANNIG (28) das Serum 30 gesunder Personen.

Wie aus dem Vergleich beider Tabellen hervorgeht, liegen die von Scheurlen erhaltenen Werte noch innerhalb der von GRASSMANN und HANNIG (28) mit ihrer eigenen Methode gefundenen.

Die unten folgende Tabelle 2 zeigt, wie sich nach GRASSMANN und HANNIG (28) die Anteile der Einzelfehler der einzelnen Arbeitsvorgänge am Gesamtfehler beteiligen.

Tabelle 2

	1	2	3
Albumin:	<u>+ 1,2</u>	<u>+ 0,4</u>	<u>+ 0,3</u>
alpha-1-Globulin:	<u>+ 0,6</u>	<u>+ 0,3</u>	<u>+ 0,2</u>
alpha-2-Globulin:	<u>+ 0,7</u>	<u>+ 0,3</u>	<u>+ 0,2</u>
beta-Globulin:	<u>+ 0,6</u>	<u>+ 0,3</u>	<u>+ 0,2</u>
gamma-Globulin:	<u>+ 1,0</u>	<u>+ 0,4</u>	<u>+ 0,2</u>

In Spalte 1 ist ein Serum zehnmal dem Elektrophoresisvorgang unterworfen und ausgewertet worden.

Spalte 2 zeigt die Werte eines Streifens, der zehnmal photometriert und ausgewertet wurde.

Spalte 3 zeigt die Ergebnisse einer photometrischen Ausmessung eines Streifens und seine zehnmalige Auftragung auf Millimeterpapier und Planimetrierung.

Wie sich aus der Differenz der Zahlenreihen in Spalte 1 und 2 ergibt, beträgt der Anteil des Gesamtfehlers der eigentlichen elektrophoretischen Auftrennung, der Anfärbung, Aufhellung des Streifens, sowie der Inhomogenitäten des Papiers etwa die Hälfte bis zwei Drittel der Gesamtstrebweite, während die photometrische Streuung sehr gering ist (Spalte 2). Bemerkenswert hoch ist die Differenz aus 2 und 3, nämlich der Auftragung auf Millimeterpapier und Planimetrie, weshalb nochmals auf das Obenerwähnte bezüglich der Planimetrie hingewiesen werden muß.

WUHRMANN und WUNDERLY (73) geben eine Zusammenstellung (Tabelle 3) der Gesamtfehlerstreuung von neun Untersuchern an.

Tabelle 3

Werte der Gesamtstreuung (Fehler- und biologische Streuung)

	An- zahl	Albu- min	alpha-1- Glob.	alpha-2- Glob.	beta- Glob.	gamma- Glob.
Pieper und Molinski	65	$\pm 2,50$	$\pm 0,80$	$\pm 1,20$	$\pm 1,20$	$\pm 2,00$
Plückthun und Götting	15	$\pm 2,45$	$\pm 0,67$	$\pm 1,14$	$\pm 1,85$	$\pm 2,54$
Sonnet und Rodhain	13	$\pm 1,98$	$\pm 1,08$	$\pm 1,19$	$\pm 0,71$	$\pm 2,41$
Antoni und Piva	15	$\pm 2,02$	$\pm 0,84$	$\pm 1,50$	$\pm 1,45$	$\pm 1,97$
Kessel und Kessel	15	$\pm 2,50$	$\pm 0,70$	$\pm 1,20$	$\pm 1,90$	$\pm 2,50$
Scheiffarth, Berg und Schrickner	24	$\pm 4,08$	$\pm 0,99$	$\pm 1,21$	$\pm 1,48$	$\pm 2,62$
Owen	12	$\pm 1,75$	$\pm 0,52$	$\pm 0,55$	$\pm 0,78$	$\pm 1,21$
Svensson und Belfanti	8	$\pm 2,80$	$\pm 0,80$	$\pm 1,20$	$\pm 1,40$	$\pm 1,30$
Groulade, Tizzani und Drufovka	37	$\pm 3,20$	$\pm 0,90$	$\pm 1,50$	$\pm 1,60$	$\pm 2,70$
Mittelwerte		$\pm 2,49$	$\pm 0,82$	$\pm 1,28$	$\pm 1,44$	$\pm 2,20$

Es stellt sich heraus, daß sich die Schwankungen doch in recht engen Grenzen bewegen (s. auch Mittelwerte); außerdem muß darauf hingewiesen werden, daß es sich hier um Relativwerte handelt, die, auf Absolutwerte bezogen, nur eine sehr geringe Streubreite ergeben würden.

Der wichtigere Faktor bei der Elektrophorese ist nicht die methodische Ungenauigkeit, sondern die biologische Schwankungsbreite. WUHRMANN und WUNDERLY (73) haben die biologische Streuung nach folgender Formel berechnet:

$$\sigma_{\text{biol.}} = \sqrt{\sigma_{\text{Gesamt.}}^2 - \sigma_{\text{Fehler}}^2}$$

Als Fehlerstreuung geben sie die Werte von SCHWARZKOPF, REMMER und HÜBNER (69) an, die ein normales Serum nach der Methode von GRASS-MANN zwanzigmal der Elektrophorese unterworfen haben.

Folgende Werte wurden gefunden:	in transparentem Papier	nach Elution
Fehlerstreuung: Albumin	+ 2,0	+ 3,0
alpha-1-Globulin	+ 0,7	+ 0,6
alpha-2-Globulin	+ 0,9	+ 0,7
beta-Globulin	+ 0,7	+ 0,1
gamma-Globulin	+ 2,0	+ 1,6

(Im Vergleich zu den oben angegebenen Werten nach GRASSMANN und HANNIG (28) weichen sie nur geringfügig von diesen ab. Tab.2, Spalte 1, S.7).

Für die Gesamtstreuung geben sie die oben erwähnten Werte nach SCHEURLEN (67) (siehe auch S.7 oben) an:

Gesamtstreuung: Albumin	+ 4,0
alpha-1-Globulin	+ 0,98
alpha-2-Globulin	+ 1,12
beta-Globulin	+ 1,92
gamma-Globulin	+ 2,52

Für die biologische Streuung ergaben sich nach obiger Formel folgende Werte:

biologische Streuung:	in transparentem Papier	nach Elution
Albumin	+ 3,46	+ 2,26
alpha-1-Globulin	+ 0,71	+ 0,80
alpha-2-Globulin	+ 0,66	+ 0,87
beta-Globulin	+ 1,78	+ 2,68
gamma-Globulin	+ 1,53	+ 3,79

Aus dem Zahlenvergleich der Fehlerstreuung mit der biologischen Streuung geht hervor, daß erstere nahe an die biologische Streuung heranreicht. WUHRMANN und WUNDERLY (73) fordern deshalb ein exaktes Arbeiten bei jeder Methode, um die Fehlerstreuung so gering wie möglich zu halten und andererseits Doppelbestimmungen zu machen. Führt man solche aus, bleibt die Fehlerstreuung hinter der biologischen Streuung zurück, sie darf dann vernachlässigt werden.

Aus diesen Feststellungen ergibt sich, daß die Eiweißelektrophorese heute noch keine optimale Methode ist, was in erster Linie auf die vielen methodischen Modifikationen zurückzuführen ist. Dadurch können keine Vergleiche und exakte statistische Auswertungen vorgenommen werden. Außerdem müssen Absolutwerte angegeben werden! Jede Modifikation für sich betrachtet bietet aber gute Resultate und die praktische Bedeutung der Elektrophorese ist unumstritten. Man wendet sie nicht nur zur Serumentrennung an, sondern auch zur Auftrennung von Galleproteinen, Punktatflüssigkeit, Urin, Zelleneiweißen u. a.

C. EINSCHLÄGIGE LITERATUR

Es waren WUHRMANN und WUNDERLY (73), die im Jahre 1951 für viele Krankheiten auf Grund eigener Untersuchungen neun Reaktionskonstellationen der Bluteiweißkörper aufstellten, die heute im Schrifttum allgemein Anerkennung gefunden haben.

Als Typus maligner Tumoren (die Plasmocytome haben eigene Konstellationen) geben sie eine Vermehrung der Globulinfraktionen an, besonders des alpha-2-Globulins, während beta- und gamma-Globuline auf Kosten der Albumine wechselten. Im Endstadium von Malignomen fanden sie die gamma-Globuline vermehrt, ebenfalls auf Kosten der Albumine. LOEBENER (47) beschrieb bereits im Jahre 1918 bei Tumoren eine Albuminabnahme und Globulinzunahme. Eine konstante Hypalbuminaemie sowie eine Zunahme der Globuline besonders der alpha- und beta-Fractionen fanden auch CESTARI und DESSI (15) bei Untersuchungen von menschlichen Seren sowie bei Untersuchungen an Seren von Ratten, bei denen sie vorher experimentell mit Benzpyren Sarkome erzeugt hatten. ROBORZ, HESS und FORSTER (59) berichten nur von einer alpha-2-Globulinvermehrung. Eine Hypalbuminaemie fand sich auch bei den Untersuchungen von SODI und ANTONINI (65), sowie bei DELMON, BLANQUET und BABIN (18), welche 100 Krebskranke untersucht hatten. Bei denselben Untersuchern fand sich gleichfalls eine Vermehrung der Globuline, bei letzteren eine Vermehrung der alpha-1 -Globuline in 96%, der alpha-2-Globuline in 100% und beta-Globuline in 93% der Fälle. Eine Vermehrung der alpha- und beta-Globuline fanden auch ANDREONI und PISANI (1) bei den mehr fortgeschrittenen Fällen, während sie die gamma-Globuline unverändert fanden. Diese Konstanz der gamma-Globuline fand sich auch bei den oben erwähnten Untersuchungen von DELMON u. Mitarb. (18).

SNELL und GROSS (64) untersuchten 24 Krebskranke (im Alter von 31 bis 70 Jahren) mit normaler Temperatur, normalen Erythrozytenzahlen und normalem weißem Differentialblutbild und eine gleiche Anzahl von gesunden Kontrollpersonen der gleichen Altersverteilung. Zwischen beiden Gruppen fanden sie keine Unterschiede zwischen den einzelnen Fraktionen. Lediglich bei der erkrankten Gruppe eine leichte Hypalbuminaemie. Dieses Ergebnis steht ganz im Gegensatz zu den anfangs erwähnten Befunden und liegt nach Meinung der Autoren selbst in ihrer Patientenauswahl, bei der sich nach den klinischen Daten die Tumoren durchweg im Anfangsstadium befunden haben müssen. Sie stehen damit in Übereinstimmung mit der von WUHRMANN und WUNDERLY (73) geäußerten Meinung, daß das blutchemische Bild der Malignome weitgehend vom Stadium, von der Lokalisation, den Einschmelzungsprozesse, sowie von dem Auftreten von Metastasen, besonders solchen der Leber abhängig ist. Bei vorhandenen Metastasen fanden sie als relativ häufigen Befund eine gleichmäßige Zunahme der Globulinunterfraktionen. Trotz der von ihnen gefundenen Veränderungen des Blutelektrophoresebildes weisen sie aber auf die Tatsache hin, daß maligne Tumoren selbst bei Metastasierung u.U. keinerlei Dysproteinaemie zu zeigen brauchen. LACKNER (46) untersuchte 10 Patienten im Hinblick auf Blutsenkungsgeschwindigkeit, Elektrophorese, Cadmium-Sulfatreaktion und Weltmann'sches Koagulationsband. Bei sechs Patienten glaubte er eine Blastomkonstellation gefunden zu haben. In einem Fall erschien es fraglich, in drei Fällen war es zu verneinen. WUHRMANN und WUNDERLY (73) finden bei malignen Tumoren ohne stärkere Leberbeteiligung (mit Ausnahme der Plasmocytome) eine mäßig bis stark beschleunigte Blutsenkungsgeschwindigkeit, in 60 bis 70% eine positive Cadmiumsulfatreaktion und ein verschmälertes, z.T. verschleiertes Weltmannband. Diese Befunde werden durch die Vermehrung der Globuline besonders bei Metastasen hervorgerufen und gehen auf Kosten der Albumine. LACKNER (46) erscheint es daher möglich, in einem gewissen Prozentsatz bei gleichzeitiger Anwendung dieser vier Blutuntersuchungsmethoden auf das Vorhandensein von Malignomen schließen zu können. Schwierigkeiten der Deutung sieht er nur darin, daß die Tumorkonstellation durch Metastasierungstypen, Einschmelzungsprozesse von Tumormassen oder Entzündungen, seien sie peritumoröser Natur oder sonstiger Genese, verdeckt wird. Veränderungen des Bluteiweißbildes durch Bestrahlungen fand er nicht. -

Auch BUTTO und DAL FABBRO (11), welche 46 Patienten mit Carcinomen der verschiedensten Lokalisationen untersuchten, mit und ohne Metastasen,

fanden nach Bestrahlung keinerlei Veränderungen des Proteinschemas, das jedoch vor der Bestrahlung durch Erniedrigung der Albumine und Vermehrung der Globuline, teilweise der alpha- und gamma-Fractionen, konstant charakterisiert war. BAUER, OTT und PILLER (4) berichten von 15 Patienten, ebenfalls mit Tumoren der verschiedensten Lokalisation, bei denen sie die Seren vor und nach der Bestrahlung der Elektrophorese unterworfen hatten. Fast bei allen Patienten bestand eine Dysproteinaemie. Vor der Bestrahlung fand sich in 14 Fällen eine Hypalbuminaemie. Die alpha-1-Globuline lagen vor der Bestrahlung innerhalb der Schwankungsbreite Gesunder, die alpha-2-Globulinwerte an der oberen Grenze der Norm. Im Gegensatz zu den anderen Autoren lagen die gamma-Globuline in den meisten Fällen über der Norm. Nach der Bestrahlung zeigte die Albuminfraktion keine einheitliche Reaktion. In einigen Fällen sank sie weiter ab, in anderen stieg sie an. Die alpha-1-Globulinfraktion ließ gleichfalls ein uncharakteristisches Verhalten erkennen. Die alpha-2-Globuline tendierten zu einem leichten Anstieg hin. Die beta-Globuline zeigten oft eine Rückbildung, während die gamma-Globuline zunahmen. - In der Regel zeigte sich also eine Verstärkung der Dysproteinaemie sowie ein Anstieg der Globuline (hauptsächlich der gamma-Fraktion). - Diese Befunde stehen ganz im Gegensatz zu den von BUTTO und DAL FABBRO (11) sowie LACKNER (46) angegebenen. BAUER (4) und Mitarbeiter sind der Ansicht, daß die Röntgenbestrahlung einen Eingriff in das Proteingleichgewicht darstellt. In einem Fall stellte sich nach der Röntgenbestrahlung und Wegschmelzung der Tumormassen eine Normalisierung des Bluteiweißbildes ein, woraus sie den Schluß zogen, daß die Dysproteinaemie nur durch den Tumor bedingt gewesen sein konnte. Sie folgerten, daß die alpha-2-Fraktion, die bei diesem Fall anfangs erhöht war und während der Bestrahlung sank, nicht aus Abbaueiweißen des Tumors bestehen konnte, wie andere Autoren dies behauptet hatten. Nach BAUER (4) und Mitarbeitern fanden MIDER, ALLING und MORTON (48) an 228 Kranken eine Dysproteinaemie vor, die desto stärker ausgeprägt war, je weiter der Prozeß fortschritt. MIDER (48) und andere fanden eine Zunahme der Gesamtglobuline vorwiegend der alpha-Fraktion, während sich die beiden anderen Fraktionen im großen und ganzen wenig veränderten. Bei ausgedehnten Carcinomen soll sogar die gamma-Fraktion unter die Norm abgesunken gewesen sein. Sie erblicken deshalb den Wert der Elektrophorese nicht auf diagnostischem, sondern auf prognostischem Gebiet.

SOKHEGYI, SCHOLLER und TRAUTSCH fanden in Übereinstimmung mit KESSEL und KESSEL das Gesamteiweiß im Bereich der Norm. Erstere fanden dies in 80% der Fälle, wodurch sich ihrer Meinung nach die Tumoren gut gegen

Nephrose, akute Magen-Darm-Erkrankungen (Hypoproteinaemie), Myelome und Makroglobulinaemie (Hyperproteinaemie) abgrenzen lassen. Beide fanden die Albumine vermindert, erstere in 96% ihrer untersuchten Fälle, ausgenommen beim Lebercarcinom; bei beiden Untersuchern war die alpha-1-Globulinfraktion unauffällig, bei ersteren außer beim Mammacarcinom; die alpha-2-Globuline fast überall vermehrt, bei ersteren mit Ausnahme des Lebercarcinoms; die beta-Globuline vermehrt, bei ersteren ausgenommen beim Mammacarcinom, welches in der Regel Normalwerte zeigte sowie die gamma-Globulinfraktion meistens erhöht. Bei ersteren bei allen Mammacarcinomen, sehr selten aber beim Prostatacarcinom. SOKHEGYI (66) und andere untersuchten 100 Malignome mit folgenden Voraussetzungen:

gleichartige Voruntersuchung, kurze Anamnese und Metastasenfreiheit z.Zt. der klinischen Untersuchung. Dabei fanden sie zwischen männlichen und weiblichen Patienten ein Erkrankungsverhältnis von 72 zu 28, ferner die bekannte Häufung des Bronchialcarcinoms bei den männlichen Patienten, und übereinstimmend mit fast allen anderen Autoren auch die erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit; sie weisen aber darauf hin, daß eine normale Blutsenkungsgeschwindigkeit niemals ein Carcinom ausschließe. Folgende Organ-tumoren konnten voneinander abgetrennt werden:

- | | |
|--------------------|--|
| 1. Prostata-Ca.: | durch unauffällige gamma-Fraktion |
| 2. Bronchial-Ca.: | durch hohe beta-Fraktion |
| 3. Mamma-Ca.: | durch normale beta-Fraktion, hohe alpha-1-
und gamma-Fraktion |
| 4. Pankreas-Ca.: | als einzige Gruppe häufig verminderte Ge-
samtproteine |
| 5. Magen-Darm-Ca.: | fällt durch normales Gesamteiweiß auf |
| 6. Leber-Ca.: | durch Serumeisenvermehrung. |

KESSEL und KESSEL (41) untersuchten 148 Patienten mit verschiedenen Tumoren; dabei fanden sie keine Abhängigkeit der Elektrophorese von der Lokalisation der Blastome. Drei Gruppen fielen aus dem sonst ziemlich übereinstimmenden Bild heraus.

1. Die Carcinome des Hals-, Nasen-, Ohrenbereiches, die eine alpha-2-Globulinvermehrung vermissen ließen;
2. Zwei Prostatacarcinome mit einer deutlichen Vermehrung der beta-Globuline, sowie
3. die Prostatacarcinome, die trotz Metastasierung keine Verschlechterung des Bluteiweißbildes erkennen ließen. -

Zwischen den Carcinomen mit und ohne Metastasen glaubten sie in den meisten Fällen einen sicheren Unterschied hinsichtlich der Dysproteinaemie feststellen zu können. Bei Lebermetastasen fanden sie öfter eine Erhöhung des alpha-2- und beta-Globulins.

SOKHEGYI (66) fand dagegen bei Lebermetastasen eine alpha-2-Vermehrung, andere Autoren beschrieben einen gamma-Globulinanstieg. KÖRBLER, MIKAC-DEVIC und STOJANOV (44) haben bei 135 Krebskranken die Serumelektrophorese untersucht. Sie fanden ein vermindertes Albumin, das bei fortschreiten-der Erkrankung weiter abnahm, während sich der Wert für das gamma-Globulin erhöhte. Die Autoren sehen es jedoch als fraglich an, ob diese Veränderungen spezifisch für das Geschwulstwachstum sind, da man dieselben Veränderungen auch bei chronisch-tuberkulösen Prozessen findet, was auch WUHRMANN und WUNDERLY (73) bestätigen. Erhöhungen der beta-Werte sahen die Autoren als Ausdruck nekrotischer Vorgänge an.

Die Untersuchungen von SCHEURLLEN (67), der besonders auf das Verhalten der alpha-1- und alpha-2-Globuline großen Wert legte, stützen sich auf 1200 Elektrophoresediagramme. 446 Diagramme von 300 Patienten zog er näher in Betracht, da sie alpha-Globulinveränderungen aufwiesen und gleichzeitig die Diagnose klinisch sicher bzw. autoptisch gestellt worden war. SCHEURLLEN (67) fand das Elektrophoresebild sehr einheitlich. Die Eiweißfraktionen bei seinen Untersuchungen zeigten eine nur unerhebliche Variationsstreuung. Die Gesamteiweißwerte lagen im Bereich der Norm. Sichere Unterschiede zwischen Tumoren ohne Leberbeteiligung und solchen mit sicheren Lebermetastasen ließen sich nicht finden. Die Albuminwerte waren etwas erniedrigt, jedoch nur bei Carcinomen mit Occlusionsikterus; in diesem Fall gingen sie mit einer alpha-1- und gamma-Globulinzunahme einher. Die beta-Globulinfraktion fand sich im allgemeinen nur ganz leicht erhöht. Die gamma-Globuline zeigten die von allen Fraktionen stärksten Veränderungen. Die Werte schwankten zwischen einer Erniedrigung über Normalwerte bis zu Erhöhungen, wobei hier die Gefahr bestand, daß diese durch die Überlagerung einer Lebercirrhose verursacht wurden, was durch einen Fall, bei dem sich auf Grund einer Lebercirrhose ein primäres Leberzellcarcinom gebildet hatte, deutlich gemacht wurde. - Eine Verminderung der gamma-Globuline ging nicht mit einer Erhöhung der anderen Fraktionen einher. Bei spezieller Beachtung der alpha-Globuline fand SCHEURLLEN (67) auch diese Fraktion bei Tumoren sehr einheitlich. Die alpha-2-Fraktion nahm stärker zu als die beta- und gamma-Fraktion, so daß man bei exakter Untersuchung auf Grund der gleichen Höhe der alpha-2-, beta- und gamma-Globuline bereits einen Verdacht auf das Vorliegen eines Malig-

noms haben konnte. Die alpha-1-Globulinfraktion war nur in Fällen des Occlusionsikterus erhöht, sowie bei Tumoren mit Lebermetastasen. - Die alpha-Globuline, besonders das alpha-2-Globulin, nahmen jedoch im Gegensatz zu ihrem Verhalten bei den akuten Entzündungen bei Tumoren weniger zu; jedoch wird die Gleichförmigkeit des alpha-2-Anstiegs als signifikant angesehen, da sie trotz Verschiedenheit der Tumorausdehnung, Lokalisation und Ausbreitungsgeschwindigkeit auftritt. Außerdem, so meint SCHEURLLEN (67), könnte das Bluteiweißbild durch tumorferne Reaktionen des mesenchymalen Gewebes und des Retikuloendothelialsystems auch durch starke intratumorale Nekrosen beeinflusst werden. Das Vermissen der Heteronigenität der Bluteiweißveränderungen sieht er in einem besonderen, für die Tumoren spezifischen, aber bisher noch unbekannten Grund. Er meint, daß entzündliche Begleitreaktionen sowie die Tumornekrosen infolge langsamer Ausbildung keinen Einfluß haben könnten. Die alpha-Globulinvermehrung gehe meist mit Krankheiten einher, die einen erhöhten Eiweißstoffwechsel bzw. eine negative Stickstoffbilanz aufwiesen: z.B. Entzündungen, Tumoren etc. Auch andere Autoren haben nach SCHEURLLEN (67) diese Beziehung herausgestellt, wie z.B. LEWIS, CHOW, LETTERER und SCHNEIDER. SCHEURLLEN (67) ist nun der Ansicht, daß die alpha-Globuline besonders schnell gebildet werden und selbst bei Eiweißmangel noch bereitgestellt werden können. Er vermutet deshalb in der alpha-2-Globulinzunahme eine unspezifische Reaktion, die dann augenscheinlich wird, wenn Störungen des Eiweißstoffwechsels auftreten. Die Ursache, die zu diesen Störungen des Eiweißstoffwechsels führt, erscheinen ihm gleichgültig, da sich in jedem Fall eine alpha-2-Vermehrung ausbilde.

Nicht zuletzt haben GOHR und BÖTZKOS (34) im Rahmen ihrer Untersuchungen "über die Bedeutung der Takata-Flockungszahl verglichen mit anderen Eiweißlabilitätsproben" bei 14 Patienten mit verschiedenen Tumoren im Anfangsstadium wenig spezifische Vermehrungen aller Globuline verbunden mit Albuminabnahme gefunden. In allen Fällen waren die alpha-2-Globuline, sowie meistens auch die alpha-1-Globuline beträchtlich erhöht. Bei solchen Patienten, welche weit fortgeschrittene Stadien aufwiesen, zeigte sich hauptsächlich eine alpha- sowie gamma-Globulinvermehrung.

SCHNEIDERBAUR (68) beschäftigte sich speziell mit der Frage des Verhaltens der Serumeiweißkörper beim Leberkarzinom. Seine Ergebnisse stützen sich auf 40, mit zwei Ausnahmen, autoptisch bestätigte Fälle; von diesen 40 Fällen waren 85% (34 Fälle) sekundäre Leberkarzinome. Der Albumingehalt bei den sekundären Leberkarzinomen war immer vermindert, jedoch fanden

sich nur in wenigen Fällen ausgesprochen tiefe Werte; in den meisten Fällen waren die Werte nur leicht erniedrigt. Diese Tatsache ist bemerkenswert, da der Albumingehalt des Serums bei der Laennec'schen Cirrhose, sowie bei den post-hepatitischen Cirrhosen ein konstantes signifikantes Symptom ist. Bei diesen Erkrankungen sinken die Albumine auf verhältnismäßig tiefe Werte von um 2 g% mit einer Tendenz des weiteren Absinkens bis weit unter 2 g%, währenddessen bei dem sekundären Leberkarzinom selbst bei excessiver Metastasierung kaum eine nachweisbare Progredienz der Hypalbuminaemie zu finden ist, nicht einmal sub finem vitae. Offenbar ist die Albuminbildung trotz Abnahme des Leberparenchyms auf excessiv minimale Restbestände noch in genügendem Maße gewährleistet. Aus dieser Feststellung ergibt sich auch bei den bekannten wechselseitigen Beziehungen zwischen Gesamteiweiß und Albumingehalt des Serums die Tatsache, daß das Gesamteiweiß bei den meisten Fällen innerhalb der Norm lag und nur bei ganz ausgesprochener Albuminverminderung unter die Norm abgesunken war. Die Hypoproteinaemie ist immer abhängig von der Hypalbuminaemie. - Die Gesamtglobuline waren in 58,81% erhöht, in den übrigen 41,19% jedoch nur so geringfügig oder sogar normal, daß ihren Werten keine praktische Bedeutung zukam. Der Erhöhung in 58,81% war in bezug auf die Lebercirrhosen insoweit eine Bedeutung zuzumessen, als bei jener stets Hyperglobulinaemien zu verzeichnen sind, häufig sogar solche extremen Ausmaße. Bei der Betrachtung der einzelnen Fraktionen fiel in einem Großteil der Fälle eine Erhöhung der alpha- bzw. der alpha-2-Fraktion auf. Eine alpha-2-Erhöhung fanden auch WUHRMANN und WUNDERLY (73), sowie EMMRICH und PEZOLD (22) bei 100% der untersuchten Fälle; REMDE (57) hingegen konnte nur eine gamma-Globulinvermehrung feststellen. Über das Verhalten der alpha-1-Fraktion konnte SCHNEIDERBAUR (68) keine Angaben machen, da es nur in 7 Fällen möglich war, eine Trennung der alpha-Gesamtkomponenten in ihre Unterfraktionen vorzunehmen; in den übrigen Fällen, außer einem, war das alpha-2-Globulin mit dem Albumin im Kurvenbild verschmolzen.

BROICHER und ODENTHAL (9) geben in Übereinstimmung mit RAFSKY, WEINGARTEN (55) und anderen eine Erhöhung der alpha-1- und alpha-2-Globuline an, die beta- und gamma-Fraktion fanden diese im Bereich der Norm. SCHNEIDERBAUR (68) fand die beta-Fraktion dagegen in 82,35% erhöht und weist auf diese Feststellung besonders hin, weil die Kombination: alpha- und beta-Globulinerhöhung beim Stauungsikterus zu finden ist, die von ihm untersuchten Leberkarzinome jedoch zum großen Teil keinen mechanischen Ikterus aufweisen. Die gamma-Globuline zeigten vom Normalwert bis zur deutlichen Er-

höhung alle Übergänge und ließen sich zur Diagnosestellung praktisch nicht heranziehen.

Bezüglich des gemeinsamen Vorkommens von Erhöhungen der einzelnen Globulinunterfraktionen fanden sich folgende Kombinationen:

- 13 Fälle mit alpha-, beta-, gamma-Vermehrung
- 8 Fälle mit beta-, gamma-Vermehrung
- 6 Fälle mit alpha-, beta-Vermehrung
- 4 Fälle mit alpha-Vermehrung
- 3 Fälle mit je isolierter alpha-, beta- oder gamma-Vermehrung

Für die alpha- und beta-Globulinvermehrung sind seiner Ansicht nach die regressiven Veränderungen der Tumoren verantwortlich. GOHR und BÖTZKOS (34) fanden eine alpha-, beta- und gamma-Globulinvermehrung. Andere Autoren fanden uncharakteristische Veränderungen der Globuline, normales Verhalten und alpha-2-Globulinanstieg.

Beim primären Leberkarzinom fand SCHNEIDERBAUR (68) die charakteristischen Serumeiweißveränderungen, wie sie bei der Lebercirrhose auftreten. Er geht darin mit den von WUHRMANN und WUNDERLY (73) gemachten Beobachtungen conform, während ZÖLLNER, EYMER und SCHEID (74) beim primären Leberkarzinom eine alpha-Globulinerhöhung sowie ein Absinken der beta-Globuline beobachten konnten. Verlaufsanalytische Blutserumuntersuchungen führte BILLICH (66) in 33 Fällen mit Genitalkarzinomen bei Frauen mittels der Serumelektrophorese durch. Er konnte im Durchschnitt eine Albuminverminderung sowie eine Vermehrung sämtlicher Globulinunterfraktionen feststellen, wobei die alpha-2-Globuline am meisten erhöht waren. Wenn man jedes Diagramm für sich betrachtet, zeigt sich jedoch kein einheitliches Verhalten der einzelnen Fraktionen; BILLICH (6) schreibt, daß sich für die Gruppenbestimmung bei Collumcarcinomen kein diagnostischer Nutzen ziehen läßt, da teilweise bei Patientinnen mit dem Stadium III die Verschiebungen in Richtung zum Pathologischen nicht so ausgesprochen waren wie bei Patienten mit dem Stadium I. WUHRMANN und WUNDERLY (73) fanden bei den Tumoren der weiblichen Geschlechtsorgane ein einheitliches Verhalten, sogar ausgedehntere Neoplasien gingen mit einem völlig normalen Bluteiweißbild einher. CHANG CHUNG-CHUAN (13) fand beim Uteruscarcinom eine Verminderung der Albuminwerte direkt proportional mit dem Fortschreiten des Prozesses. Die alpha-1-Fraktion war zwar etwas vermehrt, zeigte aber bei der Progredienz des carcinogenen Prozesses kein so deutliches

Ansteigen wie die alpha-2-Fraktion, die bei Verschlimmerung signifikant zunahm und bei der Rückbildung des Prozesses ein Absinken zeigte. BILLICH (6), der noch nach Abschluß der Krebsbehandlung weiter untersuchte, fand bei manchen Fällen, die vorher die Tendenz zur Normalisierung gehabt hatten, wiederum eine Zunahme der alpha-1- und alpha-2-Globulinfraktion. Nach seinen Untersuchungen sprachen diese Ergebnisse für ein Rezidiv. Aus diesem Grunde glaubte er in der Elektrophorese einen gewissen Wert zur Feststellung von Rezidiven und Fernmetastasen zu sehen. CHANG CHUNG-CHUAN (13) fand die beta-Fraktion als die Beständigste, nur vermehrt bei ganz excessiv ausgeprägten Fällen. Diese Konstanz der beta-Fraktion konnte auch CENTONZE (14) feststellen, außerdem auch die von anderen Autoren beobachtete alpha-2-Vermehrung in einem großen Teil der Fälle. - CHANG CHUNG-CHUAN (13) fand bei den gamma-Globulinen ein leichtes, aber signifikantes Ansteigen, während bei CENTONZE (14) diese Fraktion immer vermehrt war. FERRER, OMS und SALVATIERRA (24) fanden bei malignen Ovarialtumoren eine Erhöhung aller drei Globulinfractionen, besonders der alpha- und gamma-Globuline, außerdem eine Hypoproteinaemie.

Bei den Bronchialcarcinomen fanden BUONSANTO und POLITO (10) sowie WUHRMANN und WUNDERLY (73) in bezug auf Ausdehnung und Lokalisation kein einheitliches Verhalten der Serumeiweißkörper. Das Gesamteiweiß war erniedrigt bis normal, die Albuminwerte vermindert, alpha-1- und alpha-2-Globulin anfangs vermehrt, später traten gleichzeitig auch beta- und gamma-Globulinzunahme auf.

TSCHEBURANOWA (70) beobachtete bei seinen Untersuchungen an 45 Bronchialcarcinomen bereits in frühesten Stadien eine Hypalbuminaemie bei Vermehrung der alpha-2-Globuline. Die Vermehrung der gamma-Globuline war nicht konstant; die Dysproteinaemie verstärkte sich mit der Progressivität des Prozesses. Hohe gamma-Globulinwerte und eine beträchtliche Hypalbuminaemie fanden auch HIRADEC (37) sowie KÖRBLER und Mitarbeiter (44).

Das Boeck'sche Sarcoid, dessen Pathogenese noch nicht endgültig geklärt ist, geht mit einer charakteristischen Dysproteinaemie einher. Nach WUHRMANN und WUNDERLY (73) ist der Gesamteiweißwert oft auf 8,5 bis 9g% erhöht, bei ihren eigenen Fällen wurde das heterogene gamma-Globulin bis auf 40% vermehrt gefunden.

SCHEURLLEN (67) fand im Gegensatz hierzu beim Morbus Boeck die alpha-Globulinfraktion vermehrt und zwar das alpha-1-Globulin bis maximal 6,6% erhöht, das alpha-2-Globulin maximal auf 11,9% angestiegen. Das Gesamtei-

weiß zeigte bei seinen Untersuchungen Werte bis 9g%.

Eines der interessantesten und bislang noch nicht restlos geklärten Kapitel der Tumorphathologie sowohl von der Cytomorphologie her als auch in bezug auf das Bluteiweißbild sind die Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems. Während man heute unter dem Begriff der Myelose und Lymphadenose Erkrankungen bereits mehr oder weniger ausdifferenzierter Zellsysteme versteht, umfaßt der Begriff der Retikulosen oder der retikuloendothelialen Erkrankungen undifferenzierte sowie polyplastische Zellsysteme. Während SCHILLING von einer RetikULOse spricht, wenn das R.E.S. in irgendeiner Form mitbeteiligt ist, faßt HEILMEYER den Begriff der RetikULOse enger und meint damit die leukotischen Retikulosen. - Während bei der Myelose das Hauptgewicht der Erkrankung in der Bildung der pathologischen Zellen im Knochenmark liegt, sind bei der Lymphadenose die Hauptbildungsstätten lymphatischer Zellen die Lymphknoten der verschiedenen Körperregionen, auch die lymphatischen Gewebe der Schleimhäute, daneben finden sich lymphoide Zellen im Knochenmark. Bei den einschlägigen Erkrankungen des Systems der roten Reihe wird seit längerem eine Tumorgenese diskutiert. - Die Retikulumzellen, die sich in der Grundstruktur des Knochenmarks, in der Milz, in der Leber in Form der Kupffer'schen Sternzellen, in allen Lymphknoten finden und die man im perivaskulären Bundegewebe als Histiocyten sieht, faßt ASCHOFF zu dem System der retikulo-histiocytären Zellen zusammen. So erscheint es auch nicht verwunderlich, wenn Erkrankungen dieser Organe gleichzeitig auftreten, sei es in Form der generalisierten RetikULOse, des zuerst an einem Standort auftretenden Retikulozellsarkoms (Retothelsarkom), z.B. Lymphknotensarkom, malignes Lymphom, in Form der malignen Granulomatose (PALTAUF, STERNBERG, HODGKIN) und des Plasmocytoms sowie des oben erwähnten Morbus BOECK und nicht zuletzt einer Variante der Retikulumzellen, der Monocytenleukaemie.

Alle diese Retikulumzellsysteme entstehen aus dem gleichen Mesoderm wie die Stammzellen der verschiedenen Blutzellen. Sie sind jedoch zellulär einheitlich und so wäre es auch nicht verwunderlich, wenn sie bei speziellen Veränderungen mit verschiedenen Bluteiweißbildern einhergingen. -

Es ist bekannt, daß die Leber, wie WUHRMANN und WUNDERLY (73) konstatieren, als "strategischer Mittelpunkt" des gesamten Eiweißstoffwechsels zu betrachten ist. Die Leber liefert der Peripherie gewisse fertig gebildete Proteine, z.B. das Albumin sowie das Fibrinogen. Die offenbar zum Teil als Vorstufen in das Blut gelangenden Eiweißkörper werden dort von speziellen Zellen, d.h. vom R.E.S. weiterverarbeitet. Das R.E.S. liefert einen Groß-

teil der alpha-, beta- und gamma-Globuline, was auch andere Autoren bestätigen. Als Beispiel hierfür wäre die beta- und gamma-Globulinproduktion des R.E.S. speziell seiner Plasmazellen zu nennen. Beim Plasmocytom versuchen offenbar die Plasmazellen wie unter normalen Bedingungen weiter das beta- und gamma-Globulin zu bilden, was zu ganz bestimmten Veränderungen im Bluteiweißbild führt. Daß die Plasmazellen speziell für die gamma-Globulinbildung verantwortlich sind, konnte durch die Agammaglobulinaemie bei Fehlen der Plasmazellen bewiesen werden.

Es gibt noch kein Krankheitsbild außer der Makroglobulinaemie (WALDEN-STRÖM), das mit so absolut charakteristischen Veränderungen im Bluteiweißbild einhergeht wie das Plasmocytom (Multiples Myelom KAHLER). Die Dys- und Paraproteinaemie ist oft so charakteristisch, daß mit einem Blick auf das Elektrophoresediagramm die Diagnose gestellt werden kann. WUHRMANN und WUNDERLY (73) geben eine Hyperproteinaemie des Gesamteiweißes bis zu 15- und 17 g% (maximal 23,3 g%) an, wobei die Albuminfraktion niemals erhöht ist, sondern normal oder erniedrigt. Bei 100 Untersuchungen ließ sich die einseitige Zunahme einzelner Globulinfraktionen auffällig oft konstatieren. REINER und STERN (56) geben bei 91 Fällen mit multiplem Myelom in allen Fällen eine Dysproteinaemie an. Bei 70 Fällen zeigte sich eine Vergrößerung der alpha-, beta- und gamma-Zacken des Elektrophoresediagramms, der alpha-Fraktion in 6, der beta-Fraktion in 14 und der gamma-Fraktion in 50 Fällen. In einem Fall waren verschiedene Fraktionen erhöht und in 20 Fällen wurden nur geringe Veränderungen gefunden.

GLENCHUR und Mitarbeiter (33) fanden bei 51 Myelomseren nur einen einzigen Fall mit normalen Elektrophoresewerten. BLAUSTEIN und CHRYSSANTHON (7) beschrieben einen Fall einer 24 jährigen Frau, bei der bei einem cellulär nachgewiesenen Plasmocytom keine Serumeiweißveränderungen gefunden wurden. Sie wiesen besonders darauf hin, da diese Tatsache oft nicht beachtet würde und fordern Serienelektrophoresediagramme. Zumal auch WUHRMANN und WUNDERLY (73) die Möglichkeit zugeben, daß nach anfänglich normalen Eiweißwerten diese später in eine beta- oder gamma-Plasmocytomform übergehen können. Nach letzteren kommen, bei cellulärer Verifizierung, in 22% der Fälle ein normales Bluteiweißbild vor, meist mit akutem Verlauf eingegehend. GOETZLER (29) nimmt in diesen Fällen nach vorausgegangener Infektion erschöpfte Plasmazellen an. Letzten Endes ist diese Diskrepanz zwischen typisch cellulärem und negativem humoralem Befund noch ungeklärt. Bei alpha-Plasmacytomen ist die Vermehrung der alpha-Globuline besonders des alpha-2-Globulins nicht so ausgesprochen wie bei den beta-1, beta-2- und gam-

ma-Plasmocytomen. WUHRMANN und WUNDERLY (73) fanden, daß, je unreifer und atypischer die Myelomzellen im Knochenmark waren, sie desto eher zu den alpha-Plasmocytomen gehörten und je reifer und typischer sie waren, sie desto eher zu dem gamma-Typus tendierten. Abgesehen davon fanden sie bei dem alpha-Typ die geringste Überlebensdauer der Patienten (nur wenige Monate), so daß die Diagnose leicht verpaßt werden konnte. - Der beta-Typus, beta-1 oder auch M.Plasmocytom genannt, sowie der gamma-Typus gehen mit hohen Zacken im Elektrophoresediagramm einher; die gamma-Fraktion davon mit der höchsten; es kommen aber auch Kombinationstypen der einzelnen Formen vor, z.B. das alpha-gamma-Plasmocytom (ESSER, 23). -

Die von WALDENSTRÖM 1944 erstmals beschriebene Makroglobulinaemie ist eine mit den Myelomen sehr nah verwandte irreversible Eiweißschädigung. Das Elektrophoresebild WUHRMANNs und WUNDERLYs (73) zeigt genau wie bei den Plasmocytomen eine homogene beta-1-, beta-2- oder auch gamma-Globulinzacke; jedoch fehlen bei diesem Krankheitsbild die Myelomzellen, dagegen finden sich im Knochenmark und Blut lymphocytenartige Zellen. Bis jetzt wurden nur beta- und gamma-Formen gefunden, obwohl das Elektrophoresediagramm niemals normale Werte zeigte. Über die Malignität dieser Erkrankung dürften keine Zweifel bestehen.

Das nach den Autoren PALTAUF, STERNBERG sowie HODGKIN benannte Lymphogranuloma malignum weist entzündliche sowie neoplastische Züge auf. Infolgedessen sind die von den einzelnen Autoren gefundenen Eiweißveränderungen sehr unterschiedlicher Art. WUHRMANN und WUNDERLY (73) sehen in der gefundenen Vermehrung der alpha-2-Globuline ein um so entzündlicheres Bild, je mehr diese Fraktion vermehrt ist. Bei längerer Dauer fanden sie die gamma-Globuline vorherrschend, in dem diese gleichzeitig die alpha-Globuline verdrängten.

HAENSCH (35) fand in Übereinstimmung mit BELLONI und VERGA (5) kein charakteristisches Eiweißbild. Ersterer beobachtete die Zellen über einen gewissen Zeitraum hinweg und stellte besonders drei Serumeiweißtypen heraus.

1. 5 Patienten mit fast normalem Serumeiweißbild, alpha- und gamma-Globulin nur leicht vermehrt;
2. 7 Patienten mit starker Zunahme der alpha-Globuline, beta kann erhöht sein, gamma verhält sich unterschiedlich; im Terminalstadium finden sich die Globulinfraktionen sowohl vermehrt als auch vermindert;

3. 4 Patienten mit starker Vermehrung der gamma-Globuline, wobei alpha-Globulin normal sein kann; Gesamteiweiß normal.

Die beste Prognose hatten Patienten mit fast normalem Serumeiweißbild; die Patienten mit starker Vermehrung der alpha-Globuline starben innerhalb weniger Monate, während die Gruppe mit der starken gamma-Globulinvermehrung etwa in der Mitte lag. CAZAL, CARLI und FISCHER (12) untersuchten 37 Fälle von Morbus HODGKIN. In 29 Fällen war alpha-2-, oder auch gamma-Globulin oder beide Fraktionen erhöht; in zwei Fällen waren alpha-2- und beta-Globulin vermehrt, in zwei weiteren Fällen gamma-Globulin erhöht; zwei Fälle waren normal. Auch sie geben drei Typen des Serumeiweißbildes an.

1. Vermehrung der alpha-2-Globuline (spricht für Entzündung).
2. Vermehrung der gamma-Globuline, als Folge einer chronischen Entzündung mit Proliferation der retikuloendothelialen Zellen.
3. Vermehrung der alpha-2- und gamma-Globuline als Ausdruck eines kombinierten Prozesses.

KOSMIDERSKY, GAJEWSKA-GOLANSKA und Mitarbeiter (45) sowie SCHEUREN (67) und GIGANTE und CAPONE (31) fanden in frühen Phasen alpha-2- und gamma-Globulin vermehrt. Im Terminalstadium fanden diese eine alpha-Globulinvermehrung, während BELLONI und VERGA (5) eine Hypergammaglobulinaemie fanden. Schließlich fanden auch ARENDS, COONRAD u.a. (3) bei 25 Patienten mit aktiver Erkrankung eine Hypalbuminaemie sowie Vermehrung des alpha-1-, alpha-2- und/oder beta-Globulins.

In bezug auf die Leukaemien sind WUHRMANN und WUNDERLY (73) der Ansicht, daß das Eiweißspektrum von verschiedenen Seiten aus beeinflußt werden kann, z.B. Lokalisation, Ausdehnung des Prozesses, entzündliche Komplikationen, als auch durch die Therapie. Sie glauben jedoch, daß alle Veränderungen genauso wie beim Morbus HODGKIN unspezifischer Natur sind.

Die myeloischen Leukaemien im akut-entzündlichen Stadium zeigten das Eiweißbild der Entzündung mit einer alpha-2-Globulinvermehrung. Die chronischen Stadien zeichneten sich, bei Beteiligung von Milz und Leber, durch gamma-Globulinzunahme neben der alpha-Globulinvermehrung und durch Albuminabnahme aus. Bei den lymphatischen Leukaemien hingegen zeigten sich als Besonderheit bei einem Teil der Fälle tief bis normale oder deutlich verminderte gamma-Globulinwerte mit hoch normalem Albumin. REMDE (57) konnte bezüglich der myeloischen Leukaemie die Ergebnisse von WUHR-

MANN und WUNDERLY bestätigen; während COSTA und CIPRIANI (17) keine Unterschiede zwischen den verschiedenen Typen der Leukaemien finden konnten; es zeigte sich ein Absinken der Albumine mit Vermehrung der Globuline bei der lymphatischen und der myeloischen Form. SELIGMANN und BERNARD (63) fanden bei den chronischen Leukaemien keine abnormalen Werte, bei den akuten Formen nur unspezifische Veränderungen. Sie sind der Ansicht, daß es nur zweckmäßig ist, die Elektrophorese beim multiplen Myelom anzuwenden. KANZOW (40) fand bei den chronischen Myelosen keine schweren Dysproteinaemien, wohl aber bei einem erheblichen Teil der chronischen Lymphadenosen, wobei die beta- und gamma-Globuline betroffen sein konnten. Es wurden Verminderungen und Vermehrungen beider Fraktionen beobachtet. Die akuten Leukaemien wiesen bei deutlicher Hypalbuminaemie in einem großen Teil der Fälle eine alpha-2-Vermehrung auf. Auch RUNDLESS, COONRAD u. a. (61) fanden eine Hypalbuminaemie sowie eine Vermehrung der verschiedenen Globulinunterfraktionen.

Das blutchemische Bild beim Lymphosarkom fanden WUHRMANN und WUNDERLY (73) wenig charakteristisch. In manchen Fällen fanden sie eine Vermehrung des alpha-2- und gamma-Globulins. ARENDS und COONRAD (3), die nur von einem malignen Lymphom sprechen, fanden in 5 von 15 Fällen eine Hypergammaglobulinaemie, jedoch schienen auch sonstige Abweichungen nicht charakteristisch zu sein. REMMELE (58) beschreibt einen Fall, der mit einer alpha-Globulinvermehrung einherging. Auch HEUCHEL und JORKE (36) bestätigen in 6 Fällen die bereits von anderen Autoren hervorgehobene Tatsache, daß das Lymphosarkom im allgemeinen keine wesentlichen Serumeiweißveränderungen hervorbringt.

Bei Lymphosarkomen und Retothelsarkomen fand MIELKE (49) meist normale, ab und zu aber auch erhöhte sowie erniedrigte Gesamteiweißwerte. Die Dysproteinaemie betraf hauptsächlich die alpha- und gamma-Fraktionen, die sich wechselnd verhielten, jedoch war die Dysproteinaemie nur mäßig ausgebildet, so daß sich Lymphosarkom und Retothelsarkom gut vom Myelom und Morbus WALDENSTRÖM abgrenzen ließen. HEUCHEL und JORKE (36) haben 15 Retikulosarkome untersucht und auf Grund des Elektrophoresebildes in drei Gruppen eingeteilt:

- a) zwei Personen wiesen ein normales Elektrophoresbild auf mit ganz unbedeutenden Veränderungen;
- b) vier Patienten zeigten eine vorwiegende Vermehrung der alpha-2- und beta-Globuline;
- c) neun Fälle zeigten eine gamma-Globulinvermehrung.

EMMRICH und PERLICK (21) fanden allgemein bei Tumorbildungen des R.E.S. den bei bösartigen Tumoren gefundenen Konstellationstypus der Entzündung bzw. den des Eiweißmangels.

WUHRMANN und WUNDERLY (73) untersuchten weiterhin zahlreiche Organ-tumoren in bezug auf ihr eiweißchemisches Verhalten. Bei den Tumoren der Gallenblase und Gallenwege fanden sie das Eiweißbild immer geprägt von den sekundären Folgen des Tumors wie von nekrotischen Vorgängen, entzündlichen Veränderungen und extrahepatischen Gallenstauungen etc.

Bei den Untersuchungen der Tumoren des Magen-Darmtraktes fand sich beim Oesophaguscarcinom in späteren Stadien eine alpha-2-Zunahme. Da diese Patienten mit Oesophaguscarcinomen fast immer schwere Alkoholiker waren, verwischte oft eine gleichzeitige Lebercirrhose das Bild. Beim Magenkrebs fand sich oft eine Hypoproteinaemie auf dem Boden der mangelnden Eiweißzufuhr. Außer dieser ließ höchstens die alpha-Globulinzunahme einen Verdacht auf eine Neoplasie zu. GIORGI (32) fand ebenso das Serumeiweiß vermindert, was durch eine Albuminverminderung hervorgerufen wurde. - Beim Rectum-, Colonicarcinom fanden WUHRMANN und WUNDERLY (73) so unterschiedliche Werte, daß nach ihrer Meinung eine Diagnostik mittels des Elektrophoresedigrammes nicht möglich war. PIACENTINI und CHINI (53) fanden bei Neoplasien des Magen-Darmtraktes eine mehr oder weniger ausgeprägte Hypalbuminaemie. Die alpha-Globuline waren konstant vermehrt, die beta-Globuline inkonstant in ihrem Verhalten und die gamma-Globuline mehr oder weniger vermehrt. ANTONINI und SODI (2) fanden bei Magen- und Sigmoidcarcinomen die alpha-2-Fraktion vermehrt, beim Magencarcinom mit Lebermetastasen speziell die alpha-2- sowie beta-Globuline vermehrt.

Beim Pleuraendotheliom konnte lediglich eine Albuminverminderung und wechselnde Zunahme der Globuline gefunden werden (WUHRMANN und WUNDERLY, 73).

Bei epithelialen Tumoren konnten BOSELLI und PIEMONTE (8) kein charakteristisches Serumeiweißbild finden. Bei Mammatumoren fanden sie eine Hypalbuminaemie, Vermehrung der gamma-Globuline, sowie in einigen Fällen eine Vermehrung der beta-Globuline. ANTONINI und SODI (2) fanden dagegen beim Mammacarcinom und auch beim Prostatacarcinom eine Vermehrung der alpha-2-Globuline.

Die oben aufgeführten Untersuchungen der einzelnen Autoren haben in den meisten Fällen keine übereinstimmenden Ergebnisse gebracht, zum Teil sind

sie sogar widersprechend. ~ So soll es hier Aufgabe sein, trotz der Vielzahl schon vorliegender Untersuchungen anhand von 523 eigenen Fällen das Elektrophoresebild maligner Tumoren zu untersuchen, um eventuell bestehende gesetzmäßige Beziehungen herauszustellen, zumindest aber die in der Literatur niedergelegten widerspruchsvollen Ergebnisse zu klären, um klinisch zu klaren Konsequenzen bezüglich diagnostischer Möglichkeit am Krankenbett zu gelangen.

D. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1. Material

In den Jahren 1955 bis 1960 einschließlich des ersten Drittels des Jahres 1961 wurden 26.268 Patienten in der Medizinischen Universitätsklinik behandelt. Von diesen 26.268 Patienten waren 1.201 an malignen Tumoren erkrankt. Dies entspricht einem Prozentsatz von 4,56%.

Auf die einzelnen Jahre verteilt ergibt sich folgendes Bild:

1955:	von 2.346 Patienten	121	mit Tumoren	(5,15%)
1956:	von 2.520 "	130	" "	(5,55%)
1957:	von 2.589 "	143	" "	(5,52%)
1958:	von 6.391 "	279	" "	(4,36%)
1959:	von 5.706 "	232	" "	(4,06%)
1960:	von 5.235 "	240	" "	(4,50%)
1961:	von 1.391 "	56	" "	(4,02%)

Wie aus obiger Tabelle hervorgeht, hat der Prozentsatz der Tumorfälle, der im Jahre 1955 5,15% und im ersten Drittel des Jahres 1961 nur noch 4,02% betrug, im Zeitraum von 6 1/4 Jahren um rund 1,13% abgenommen, was Abbildung 1 veranschaulicht. Die Abnahme von rund 1% scheint gering, wenn man diesen Wert in Relation zu 100% setzt; da der Ausgangswert aber nur 5% beträgt, ist eine Abnahme der malignen Tumoren um 1% doch beträchtlich. Eine Prognose bezüglich der Tendenz der Abnahme kann natürlich nicht gestellt werden, da der Zeitraum von 6 1/4 Jahren dazu noch zu kurz ist.

Die Zahl der selbst untersuchten Krebsfälle (einschließlich haematologischer Tumoren, Hodgkin, Boeck) beträgt insgesamt 523. Von diesen waren 284 Fälle durch Probeexcision, Blutausschrieb,

Sternalpunktion, Autopsie, histologisch verifiziert. Bei den Plasmo-
cytomen wurden neben der histologischen Verifizierung teilweise die Elektro-
phoresbilder als beweisend angesehen. Die anderen 249 Fälle waren
klinisch eindeutig. Die Elektrophoresediagramme wurden durchweg in
den ersten Tagen der Klinikaufnahme angefertigt, schließen also Veränderun-
gen, die durch medikamentöse Behandlung und Röntgenbestrahlung hätten ver-
ursacht werden können, aus.

Wenn man das Durchschnittsalter der Geschlechter bei den malignen Erkrankun-
gen betrachtet, so finden sich folgende Werte:

Männer:	55 Jahre	1 Monat	10 Tage
Frauen:	55 Jahre	9 Monate	7 Tage

Das Verhältnis der Erkrankungszahl Männer zu Frauen beträgt 1,5 : 1.

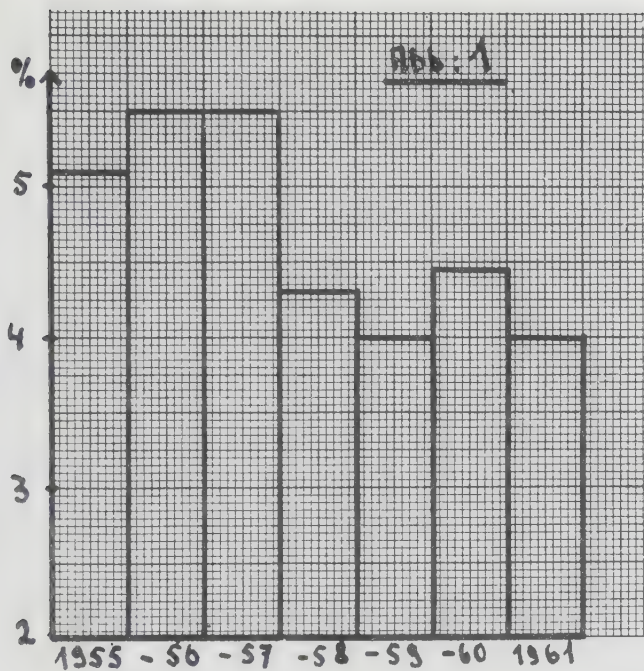
2. Methodik und statistische Grundlagen

Die Laufzeit der Elektrophorese betrug 13 Stunden, bei einem Gleichstrom von
110 Volt und 0,05 Amp., bei Benutzung der Elektrophoreskammer nach TURBA.
Als Filtrierpapier wurde die Nummer 2043 a Mgl der Firma Schleicher und Schüll
verwendet. Die Trocknung der Streifen wurde bei Zimmertemperatur ausgeführt.
Zur Färbung wurde Amido-Schwarz 10 B verwendet (10 Min.). Die Transparenz-
zeit betrug 4 Stunden, die Kurven wurden mit dem Extinktionsschreiber der Fir-
ma Zeiss geschrieben und dann planimetriert. - Als Puffer wurde Natrium-Ver-
ronal mit einem pH von 8,5 - 8,7 verwendet. Das Gesamteiweiß wurde mittels
der Biuretmethode bestimmt.

Mittelwert, Streuung, Standardabweichung, Normalbereich, Fehlerbreite so-
wie biologische Streuung wurden nach den allgemeinen Gesetzen der Statistik
(KOLLER (43); DOCUMENTA GEIGY (30) - wissenschaftliche Tabellen, Geigy)
errechnet.

Zu diesen Berechnungen wurden nur Gesunde im Alter von 22 bis 57 Jahren her-
angezogen. Außerhalb des 20. und 80. Lebensjahres entsprechen die Protein-
fraktionen nicht den Werten, die man innerhalb dieser Zeitspanne findet
(WUHRMANN und WUNDERLY (73) sowie PARFENTER und JOHNSON (51)),
sondern weichen ganz beträchtlich von den Werten ab, die innerhalb des 20.
und 80. Lebensjahres als Normalwerte gefunden werden.

Es wurde sowohl die Fehlerstreuung als auch die Gesamtstreuung (Standardab-
weichung σ = mittlere quadratische Abweichung) nach folgender Formel be-
rechnet:



$$\sigma = \sqrt{\frac{(x_1 - \bar{x})^2 + (x_2 - \bar{x})^2 + \dots + (x_n - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

Um die Fehlerstreuung zu erhalten, wurde ein normales Serum 20 mal dem Elektrophoresevorgang unterworfen und ausgewertet.

Es fanden sich folgende Werte:

Fehlerstreuung:	Relativ ‰	Absolut ‰
Albumin:	<u>+ 0,87</u>	<u>+ 0,062</u>
alpha-1-Globulin:	<u>+ 0,57</u>	<u>+ 0,036</u>
alpha-2-Globulin:	<u>+ 0,49</u>	<u>+ 0,034</u>
beta-Globulin:	<u>+ 0,48</u>	<u>+ 0,034</u>
gamma-Globulin:	<u>+ 0,66</u>	<u>+ 0,045</u>

Die gefundenen Werte liegen beträchtlich unter denen, die von SCHWARZKOPF, REMMER und HÜBNER (69) (s. S.9) angegeben wurden. Sie sind auch niedriger als die Werte, die GRASSMANN und HANNIG (s. S.7, Tab.2, Spalte 1) angeben.

Für die Standardabweichung σ (Gesamtstreuung) wurden folgende Werte gefunden:

		Relativ ‰	Absolut ‰
Albumin	$\bar{m}$ 56,4	<u>+ 3,2</u>	<u>+ 0,255</u>
alpha-1-Globulin	$\bar{m}$ 4,8	<u>+ 0,80</u>	<u>+ 0,057</u>
alpha-2-Globulin	$\bar{m}$ 9,2	<u>+ 1,38</u>	<u>+ 0,110</u>
beta-Globulin	$\bar{m}$ 11,8	<u>+ 1,36</u>	<u>+ 0,094</u>
gamma-Globulin	$\bar{m}$ 18,6	<u>+ 2,10</u>	<u>+ 0,19</u>

Diese Werte wurden von 38 Normalseren gewonnen, wobei von jedem Serum eine Doppelbestimmung gemacht wurde, um den methodischen Fehler auf das geringste zu beschränken. Sie liegen im Durchschnitt gesehen etwas tiefer als die Werte von SCHEURLEN (67) (s. S.9), sonst aber im Bereich der Werte, der 9 von WUHRMANN und WUNDERLY (73) angegebenen Untersucher (s. Tab.3 S.8).

Die biologische Streuung endlich wurde nach der Formel von WUHRMANN und WUNDERLY (73) berechnet.

$$\sigma = \sqrt{\sigma_{\text{Gesamt.}}^2 - \sigma_{\text{Fehler}}^2}$$

Es wurden folgende Werte gefunden:

Albumin:	$\pm 3,10$
alpha-1-Globulin:	$\pm 0,54$
alpha-2-Globulin:	$\pm 1,29$
beta-Globulin:	$\pm 1,27$
gamma-Globulin:	$\pm 2,0$

Aus dem Vergleich der Zahlen der biologischen Streuung mit dem der Fehlerstreuung ergibt sich die Tatsache, daß jene innerhalb der biologischen Streuung liegen, was mit den Ergebnissen anderer Autoren übereinstimmt.

3. Normalwerte

Die Abgrenzung des Normalbereichs, d.h. der Normalwerte, erfolgte auf Grund der Theorie der Normalverteilung mittels der Standardabweichung σ . - Bei einem normal verteilten Kollektiv liegen innerhalb des Bereiches (Mittelwert $\pm 2 \sigma$) 95,5% aller normalen Variationen. Daß Werte außerhalb dieser Grenzen liegen, ist nur in 4,5% wahrscheinlich, daher sind von 100 Messungen 4,5 Werte zu erwarten, die außerhalb des Normalbereichs liegen. - Diese Grenze von 4,5% wird auf 5% aufgerundet, mit 2σ gleichgesetzt und den Berechnungen der statistischen Medizin zugrunde gelegt.

Folgende Elektrophoresenormalwerte wurden unter unseren Laboratoriumsbedingungen ermittelt:

	Relativ %	Absolut %
Albumin:	50,0 - 62,8	3,43 - 4,45
alpha-1-Globulin:	3,2 - 6,4	0,23 - 0,45
alpha-2-Globulin:	6,4 - 12,0	0,44 - 0,88
beta-Globulin:	9,1 - 14,5	0,65 - 1,03
gamma-Globulin:	14,4 - 22,8	0,88 - 1,64
Gesamteiweiß:	6,5 - 8 g%	

Bezüglich der in der Literatur angegebenen Normalwerte und einem Vergleich mit diesen, sei auf den oben ausgeführten Abschnitt "3. Normalwerte, Reproduzierbarkeit und Fehlerbreite" (S. 5 ff und auf die Tabelle 1 nach S.6) hingewiesen.

4. Elektrophoreseverhältnisse bei Tumorkranken (Übersicht)

Die Elektrophoresediagramme der gesamten 523 untersuchten Tumorfälle ergaben folgende Durchschnittswerte:

	Relativ %	Absolut %
Albumin:	47,7 - +	3,19 - +
alpha-1-Globulin:	6,4	0,44
alpha-2-Globulin:	11,8	0,77
beta-Globulin:	12,9	0,88
gamma-Globulin:	21,3	1,44

Wie aus dem Vergleich mit den Normalwerten hervorgeht, sind als einzige von den fünf Fraktionen die Albuminwerte, Relativwerte auf 47,7%, die Absolutwerte auf 3,19%, signifikant gering erniedrigt. - Der Durchschnittswert des Gesamteiweißes bei der Gesamtumorfallezahl lag bei 6,7 mg%, also ein normaler Wert. - Bei der Gesamtzahl dieser Fälle wurde als extremer Gesamteiweißwert maximal 12,0 g% und als niedrigster Wert 3,8 g% gefunden.

An diesem Ergebnis ändert sich auch nichts, wenn man die Gesamtumorfallezahl in histologisch verifizierte Fälle einerseits und in klinisch gesicherte Fälle andererseits aufteilt. Es ergaben sich dafür folgende Durchschnittswerte:

a) Durchschnittswerte der 234 histologisch verifizierten Fälle:

	Relativ %	Absolut %
Albumin:	47,2 -	3,16 -
alpha-1-Globulin:	6,5 +	0,42
alpha-2-Globulin:	11,6	0,75
beta-Globulin:	12,8	0,88
gamma-Globulin:	21,8	1,49

+ Anmerkung: Die plus- (+) und minus (-) Zeichen hinter den nun folgenden eigenen Elektrophoresewerten bei Krebskranken sowie die der Tab.4 zeigen die Abweichung von den eigenen Normalwerten an.

b) Durchschnittswerte der 249 klinisch gesicherten Fälle:

	Relativ ‰	Absolut ‰
Albumin:	48,3 -	3,22 -
alpha-1-Globulin:	6,3	0,46 +
alpha-2-Globulin:	12,0	0,80
beta-Globulin:	20,6	1,38

Bei den histologisch verifizierten Fällen findet man eine Albuminabnahme auf 47,2 Relativ‰ bzw. 3,16 Absolut‰, bei den klinischen auf 48,3 Relativ‰ bzw. 3,22 Absolut‰.

Außerdem findet sich bei ersteren eine alpha-1-Globulinzunahme auf 6,5 Relativ‰, bei letzteren eine alpha-1-Globulinzunahme auf 0,46 Absolut‰. - Beide Werte weichen jedoch nur so geringfügig vom Normalwert ab, daß man sie praktisch noch zur oberen Grenze der Norm rechnen muß.

In Tabelle 4 (nebenstehend) werden die Durchschnittswerte der einzelnen Tumorguppen angegeben. Bezüglich jeder einzelnen Tumorart wurde eine prinzipielle Unterteilung in:

- a) Gesamtfälle des betreffenden Organs,
- b) histologisch gesicherte Fälle des betreffenden Organs,
- c) klinisch bzw. röntgenologisch gesicherte Fälle des betreffenden Organs

vorgenommen.

Außerdem wurden von jeder Tumorart die Extremwerte des Gesamteiweißes angegeben. (Werte über den Normalwerten sind mit + bezeichnet, Werte unter den Normalwerten mit -).

5. Einzelergebnisse

- a) Ergebnisse der einzelnen Tumorarten (Auswertung der Tabelle 4 und deren graphische Darstellung)

- 1 Zwei Kehlkopfkarzinome zeigten eine deutliche Gesamteiweiß- und Albuminabnahme, während die Relativwerte des alpha-1- und alpha-2-Globulins etwas erhöht waren.
- 2 Zwei Oesophaguskarzinome zeigten eine geringe Erhöhung des beta-Globulins, sowohl des Relativ- als auch des Absolutwertes.
- 3 Unter den Magenkarzinomen wurden die der Cardia, des Fornix sowie die des Corpus zusammengefaßt. Bei insgesamt 74 Fällen fand sich eine Erniedrigung des Gesamteiweißes, eine geringe Albuminverminderung (Absolut- und Relativ‰), sowie eine geringe alpha-1-Vermehrung (Abs.- und Rel.‰).

Tabelle 4

- Fortsetzung -

	Ges. Eiw.	Albumin Rel. %	Abs. %	alpha-1-Glob. Rel. % Abs. %		alpha-2-Glob. Rel. % Abs. %		beta-Glob. Rel. % Abs. %		gamma-Glob. Rel. % Abs. %		Extremwerte (Ges. B. min. max.)	
				Rel. %	Abs. %	Rel. %	Abs. %	Rel. %	Abs. %	Rel. %	Abs. %	7,4	7,4
16 Phäochro- mocyto	7,4	43,5-	3,22-	10,4	0,77+			16,7+	1,24+	16,0	1,16	7,4	7,4
17 Nebennieren- rinden-Oa.	6,3-	49,2-	3,90	0,4	0,40			18,7+	0,92+	17,5	1,12	6,6	6,0
18 Blasen- Oa.	6,6 5,6-	52,5 49,0-	4,00 3,77	5,3 4,2	0,33 0,29			10,6 8,8	0,69 0,67	20,7 21,8	1,38 1,44	7,9 7,2	4,9
19 Intraabdomi- nell-Tu.	6,8	46,1-	3,06-	7,1+	0,49+			12,4+	0,70	20,0	1,33	6,4	4,9
20 Peritoneal- Oa.	6,3- 5,0-	48,0- 45,2-	3,03- 2,25-	6,5+ 7,0+	0,40 0,33			11,5	0,78	21,5	1,52	7,8	5,8
21 Prostata- Ca.	6,5 6,6	47,8- 45,7-	3,19- 3,00-	7,1+ 7,1+	0,47+ 0,47+			15,0+	0,91	17,9	1,18	7,3	5,0
22 Hoden- Tu.	7,0 6,9	49,3- 42,8-	3,46- 2,95-	6,3 4,8	0,43 0,33			12,9+ 12,8+	0,84 0,83	18,6 19,2	1,27 1,32	8,4 7,3	6,1
23 Ovarial- Tu.	7,0 6,4-	51,5 39,1-	3,63 2,52-	6,8+ 9,0+	0,46+ 0,58+			13,1+ 15,7+	0,85 1,06+	17,5 22,8	1,22 1,58	8,4 7,4	5,5
24 Uterus- Oa.	7,0 6,8	51,2 51,0	3,55 3,47	5,8 5,8	0,40 0,39			17,0 17,0	0,89 0,86	22,9+ 24,2+	1,47 1,53	7,7 7,7	5,4
25 Mamma- Ca.	6,7 6,8	51,4 48,6-	3,43 3,23-	5,7 6,5+	0,38 0,43			14,5+ 15,0+	0,99+ 1,04	20,1 20,7	1,42 1,42	8,4 8,4	6,1
26 Hodgkin	6,9 6,9	49,0- 46,4-	3,45 3,20-	6,3 5,9	0,43 0,39			11,8 12,2+	0,83 0,83	19,6 21,4	1,42 1,48	8,4 8,0	6,5
27 Boeck	7,3 7,4	52,6 51,0	3,92 3,74	4,1 4,1	0,30 0,30			12,1 11,6	0,82 0,85	19,5 23,2+	1,32 1,67+	7,8 8,9	5,9
28 myeloische Leukämie	7,2 6,6	52,9 47,8-	3,84 3,14-	4,0 6,4	0,30 0,42			13,5 10,4	0,89 0,69	23,5+ 27,8+	1,72+ 1,59	8,9 8,0	6,2
29 lymphat. Leukämie	0,4-	57,3	3,63	5,8	0,37			11,1	0,71	16,5	1,06	7,3	5,4
30 Plasmocytom	5 hist. (beta-) 7,9 3 (gamma-) 9,6+ 3 klin. (diff.) 8,7	42,4- 33,3- 47,2-	3,08- 3,08- 4,07-	5,2 4,3 5,3	0,38 0,30 0,28			35,0+ 35,0+ 31,7+	1,06 1,06 0,98	50,8+ 50,8+ 46,7+	1,72 1,72 1,66	11,0 12,0 10,5	5,3 7,8 6,8
* Epithelial- Ca.	4 Ges. 1 hist. 3 klin.	51,4 46,0- 53,2	3,55 3,27- 3,64	4,9 6,7+ 4,3	0,33 0,47 0,28			9,3 13,0+ 8,1-	0,82 0,95 0,78	22,2 26,7 24,1+	1,54 1,18 1,66	7,7 7,1 6,7	5,1 5,1 5,1
32 Tu. d. Zwischen- u. Stützgew.	24 Ges. 6 hist. 6 klin.	48,6- 50,5 45,4-	3,18- 3,28- 2,99-	6,4 6,4 5,7+	0,40 0,38 0,44			12,1+ 12,1+ 13,2+	0,78 0,78 0,82	18,9 18,9 21,8	1,32 1,32 1,50	8,5 8,1 8,5	4,2 4,2 5,4

* Essend Basaliome, ein Melanom.

Tabelle 4

Die Durchschnittswerte der einzelnen

Organumoren

	Ges. Bw.	Albumin Rel. % Abs. %	alpha-1-Glob. Rel. % Abs. %	alpha-2-Glob. Rel. % Abs. %	beta-Glob. Rel. % Abs. %	gamma-Glob. Rel. % Abs. %	Extremwerte (Ges.E.) max. min.
1 Kehlkopf- Ca.	5,7- 6,9	41,3- 2,38- 53,8 3,72	7,5+ 4,6	0,43 0,32	12,8+ 8,8	0,74 0,61	5,9 5,6
2 Oesophagus- Ca.	6,4- 7,4	52,0 3,23- 55,7 4,12	4,9 4,4	0,31 0,33	15,7+ 15,7+ 8,8	1,08 1,17+ 1,01	7,4 -
3 Magen- Ca.	6,3- 6,2-	49,7 3,15- 50,2 3,14-	6,7+ 6,8+	0,50+ 0,56+	13,1 13,2 11,8	0,84 0,85 0,73	4,4 4,4
4 Dickdarm- Ca.	6,3- 6,4-	48,5 3,10- 46,1 2,91-	6,7+ 7,4+	0,42 0,45	12,2+ 13,2+ 11,5	0,76 0,82 0,72	4,7 4,7
5 Parotis- Tu.	6,1-	42,4 3,81	4,8	0,29	9,6	0,59	-
6 Thyreoidea- Tu.	7,0	49,8- 3,06-	6,1	0,44	12,6+	0,90+	7,4 6,6
7 Mediastinal- Tu.	6,5 6,4- 6,5	48,9- 3,16- 47,0- 3,01- 49,8- 3,23-	6,6+ 6,8+ 6,4	0,42 0,43 0,42	13,0+ 12,2+ 13,4+	0,84 0,77 0,87	7,2 5,7
8 Hirn- Tu.	6,9 8,3+	51,9 3,54 49,2- 4,08	4,5 3,1-	0,30 0,26	8,0 4,6-	0,54 0,28-	8,3 5,0
9 Lungen- Ca.	6,8 6,7 7,0	46,0- 3,14- 45,8- 3,05- 46,2- 3,21-	6,4 6,7+ 6,2	0,44 0,44 0,42	13,2+ 13,7+ 12,7+	0,89+ 0,90+ 0,90+	8,8 5,5
10 Pleura- Tu.	6,6 6,4- 6,7	43,4- 2,84- 44,0- 2,85- 42,9- 2,86-	6,6+ 6,7+ 6,5+	0,42 0,42 0,42	13,8+ 14,8+ 13,2+	0,91+ 0,94+ 0,89	7,2 6,2
11 Leber- Ca. (primär)	6,9 6,7 7,2	47,6- 3,32- 46,0- 3,10- 45,6- 3,58	6,4 6,3 6,5+	0,44 0,41 0,46+	11,7 12,6+ 10,6	0,78 0,80 0,75	9,3 5,1
12 Gallenbla- sen-Ca.	6,8 6,9 7,0	44,9- 3,02- 45,0- 3,02- 44,6- 3,01-	6,8+ 7,4+ 6,3	0,40 0,38 0,42	12,1+ 11,4 13,1+	0,81 0,77 0,86	8,9 5,4
13 Gallen- wegs-Ca.	6,3- 6,3- 6,9	44,6- 2,85- 44,4- 2,80- 46,7- 3,22-	7,4+ 7,3+ 6,8+	0,46+ 0,46+ 0,47+	12,1+ 11,9 13,5+	0,75 0,73 0,93+	7,5 5,4
14 Pankreas- Ca.	6,8 6,7 6,8	48,8- 3,29- 50,6 3,56- 47,7- 3,24-	6,3 7,0+ 5,9	0,42 0,47+ 0,40	10,8 11,1 10,6	0,73 0,74 0,72	8,1 6,2
15 Nieren- Tu.	6,5 6,2- 6,6	40,5- 2,60- 41,3- 2,66- 43,7- 2,65-	8,6+ 8,1+ 8,1+	0,56+ 0,54+ 0,54+	14,6+ 14,8+ 14,3+	0,94+ 0,94+ 0,95+	7,5 5,7

- 4 Die Gruppe der Dickdarmkarzinome umfaßt die Tumoren des gesamten Colons, des Sigmas, des Rectums, gleich, ob es sich um maligne entartete Polypen oder um Adenokarzinome handelt. Bei 30 untersuchten Fällen fand sich eine leichte Hypoproteinaemie, sowie eine leichte Hypalbuminaemie (Abs.- u. Rel.%), während die alpha-1- und alpha-2-Globuline (Rel.%) leicht erhöht waren.
- 5 Ein Fall eines Parotismischtumors wies eine geringe Gesamteiweißverminderung auf, sowie eine deutliche gamma-Globulinverminderung (Abs.- und Rel.%).
- 6 Zwei histologisch gesicherte Fälle von Thyreoidea-Tumoren zeigten eine geringe Albuminabnahme, eine geringe alpha-2-Globulinzunahme (Abs.- und Rel.%) und eine gamma-Globulinzunahme (Abs.- und Rel.%).
- 7 Neun Mediastinaltumoren zeigten im Elektrophoresbild eine geringe Albuminverminderung (Abs.- und Rel.%), sowie eine geringe alpha-1- und alpha-2-Globulinvermehrung (Rel.%).
- 8 Vier Hirntumoren, davon ein Gliom, wiesen lediglich eine geringe gamma-Globulinvermehrung auf.
- 9 Die Gruppe der Lungentumoren beinhaltet in erster Linie die Bronchialkarzinome, daneben auch den sekundären Metastasenbefall und den Fall eines primären Lungenalveolenzellkarzinoms, sowie einen Pancoasttumor. Insgesamt wurden 116 Fälle untersucht. Die Albuminfraktion (Abs.- und Rel.%) findet sich erniedrigt, während die alpha-2-Globulinfraktion (Rel.- und Abs.%) leicht vermehrt ist.
- 10 Vier Pleuratumoren, Pleuramesotheliome und sekundäre Pleurakarzinome beinhaltend, wiesen eine deutliche Hypalbuminaemie auf. Außerdem waren die alpha-1- (Rel.%), alpha-2- (Rel.- und Abs.%), beta (Abs.%) und gamma-Globuline (Rel.%) mehr oder weniger erhöht.
- 11 Elf primäre und sekundäre Leberkarzinome zeigten außer einer mäßigen Hypalbuminaemie (Rel.- und Abs.%) keine sonstigen Veränderungen der anderen Proteinfractionen.
- 12 Bei 18 Gallenblasenkarzinomen fand sich eine ausgeprägte Albuminabnahme, sowie eine ganz geringe alpha-1- (Rel.%) und alpha-2-Globulinzunahme (Rel.%).
- 13 Die Gruppe der Gallenwegstumoren umfaßt die des Ductus cysticus, der beiden Hepatici und die des Ductus choledochus. Neun Fälle zeigten eine geringe Gesamteiweißverminderung, eine ausgeprägte Albumin-

verminderung (Rel.- und Abs.%) sowie eine geringe Vermehrung der alpha-1- (Rel.- u. Abs.%), alpha-2 (Rel.%), beta- (Rel.%), gamma- (Rel.%) Globulinfractionen.

- 14 Zwanzig Pankreaskarzinome zeigten als einzige Veränderung ihrer Fraktionen eine geringe Verminderung der Albumine.
- 15 Die Nierentumoren (Hypernephrome) zeigten im Elektrophoresediagramm eine ausgeprägte Dysproteinaemie. Die Albuminfraktion war auf 40,5% bzw. 2,60 g% abgesunken, während die alpha-1 und alpha-2- (Rel. und Abs.%) Globulinfractionen deutlich erhöht waren.
- 16 Zwei Phäochromocyto me boten eine ausgeprägte Albuminverminderung (Rel. und Abs.%), eine deutliche Vermehrung des alpha-1-Globulins (Rel. und Abs.%) und eine deutliche Vermehrung des alpha-2-Globulins (Rel. und Abs.%).
- 17 Zwei Nebennierenrindenkarzinome wiesen eine ganz geringe Gesamteiweißverminderung und eine ganz geringe Albuminverminderung (Rel.%) auf; die alpha-2-Globuline (Rel. und Abs.%) wären hingegen deutlich erhöht.
- 18 Vier Blasenkarzinome ließen keinerlei Veränderungen des Bluteiweißbildes erkennen.
- 19 Fünf Intraabdominelle Tumoren zeigten eine geringe Albuminverminderung (Rel. und Abs.%) sowie eine geringe alpha-2-Globulinvermehrung (Rel. und Abs.%).
- 20 Bei den untersuchten drei Peritonealkarzinomen fand sich folgende Veränderung: geringe Gesamteiweiß- und Albuminverminderung (Rel. und Abs.%), eine ganz geringe Vermehrung der alpha-1-Globulinfraktion (Rel.%) sowie der beta-Fraktion (Rel.%).
- 21 Die Prostatak arzinome (15) zeigten eine geringe Albuminverminderung (Rel. und Abs.%), eine alpha-1-Zunahme (Rel. und Abs.%), desgleichen eine alpha-2-Zunahme (Rel.%).
- 22 Vier Hodenmalignome wiesen eine ganz geringe Albuminverminderung (Rel.%) sowie eine deutliche alpha-2-Globulinvermehrung (Rel. und Abs.%) auf.
- 23 Sieben Ovarial-Tumoren ließen eine Verminderung des Gesamteiweißes, sowie eine ausgeprägte Albuminverminderung deutlich werden (Rel. und Abs.%). Die alpha-1- und alpha-2-Globulinfraktionen (Rel. und Abs.%) waren deutlich erhöht.
- 24 Die Untersuchung von zwölf Uteruskarzinomen ergab ein völlig normales Elektrophoresebild.

- 25 Bei insgesamt achtundzwanzig Mammakarzinomen fand sich lediglich eine Erhöhung der alpha-2-Relativwerte auf 15,8^g%.
- 26 Dreiundzwanzig Hodgkin-Fälle machten eine Albuminverminderung (Rel. und Abs.%) deutlich.
- 27 Die Morbus-Boeck-Fälle ließen eine geringe gamma-Globulinvermehrung (Abs. und Rel.%) deutlich werden.
- 28 Dreißig Fälle von myeloischer Leukaemie wiesen eine geringe Albuminverminderung (Rel. und Abs.%), sowie eine geringe Zunahme der gamma-Relativprocente auf.
- 29 Fünfzehn lymphatische Leukaemie-Fälle zeigten eine ganz geringe Verminderung des gesamten Eiweißes. Die anderen Fraktionen waren normal.
- 30 Die stärkste Dysproteinaemie wiesen die Plasmocyten auf: fünf beta-Plasmocytoeme zeigten eine geringe Verminderung des Albumins (Rel. und Abs.%), sowie eine excessive Vermehrung des beta-Globulins (Rel. und Abs.%). - Die gamma-Plasmocytoeme wiesen im Gegensatz dazu einen erhöhten Gesamteiweißwert auf (9,6 g%), außerdem war der Albuminwert (Rel. und Abs.%) stärker vermindert als bei der beta-Form. Die gamma-Globuline (Rel. und Abs.%) zeigten excessiv hohe Werte, wie sie sonst bei keinem anderen Tumor gefunden wurden. - Drei klinisch als diffuse Plasmocytom-Fälle bezeichnete zeigten einen erhöhten Gesamteiweißwert, eine Albuminverminderung (Rel.%) und eine markante gamma-Globulinvermehrung (Rel. und Abs.%), so daß sie nach dem Elektrophoresebild zu dem gamma-Typus zu rechnen waren.
- 31 Vier Epithelialkarzinome, umfassend drei Basaliome, ein Melanom zeigten ein normales Elektrophoresebild.
- 32 Die Tumoren des Zwischen- und Stützgewebes (Sarkome, Fasciensarkome, lymphoidzelliges Sarkom, Chondromyxosarkom) zeigten eine geringe Albuminverminderung (Rel. und Abs.%), sowie eine ganz geringe alpha-2-Globulinzunahme (Rel.%!).

In Abbildung 2 sind die Relativwerte der Tabelle 4 dargestellt (Werte der jeweiligen Gesamtumorzahl sowie die der histologischen Fälle wie auch der klinisch eindeutigen Fälle).

b) Das Verhalten der einzelnen Fraktionen (in Prozenten)

Wie aus Abb. 2 hervorgeht, liegen über die Hälfte aller Gesamteiweißwerte (62,8%) im Normalbereich, tendieren jedoch nach der unteren Grenze hin.

Lediglich 33,4% aller Werte liegen unter den Normalewerten und 2,4% über dem Normalbereich.

Fast alle Tumoren zeigen eine Verminderung der Albuminwerte (70,3%). In 29,4% liegen die Werte im Normalbereich. Werte über dem Normalbereich wurden nicht gefunden.

Vergleicht man die Spalte des Gesamteiweißes und die der Albuminwerte miteinander, kann man feststellen, daß, je mehr die Albuminwerte vermindert sind, auch die Gesamteiweißwerte eine Tendenz zum Absinken unter die Norm zeigen, oder mit anderen Worten: Die Hypoproteinaemie ist maßgebend abhängig von einer Hypalbuminaemie.

Das Verhalten der alpha-Globuline ist wechselnd; jedoch besteht eine Tendenz der Werte, knapp an der oberen Grenze der Norm oder etwas darüber zu liegen.

Bei den alpha-1-Globulinen wurde in 58,5%, bei den alpha-2-Globulinen in 53,9% normale Werte gefunden, bei dem alpha-1-Globulin in 41,0% und bei dem alpha-2-Globulin in 42,0% Werte, die über der Norm liegen und in 0,2% bei den alpha-1- und in 1,9% bei den alpha-2-Globulinen Werte, die unter dem Normalbereich liegen.

Das konstanteste Verhalten von allen Fraktionen zeigen die beta-Globuline, die mit 92% aller Werte im Normalbereich liegen. 7,4% liegen über dem Normalbereich und 0,7% unter diesem.

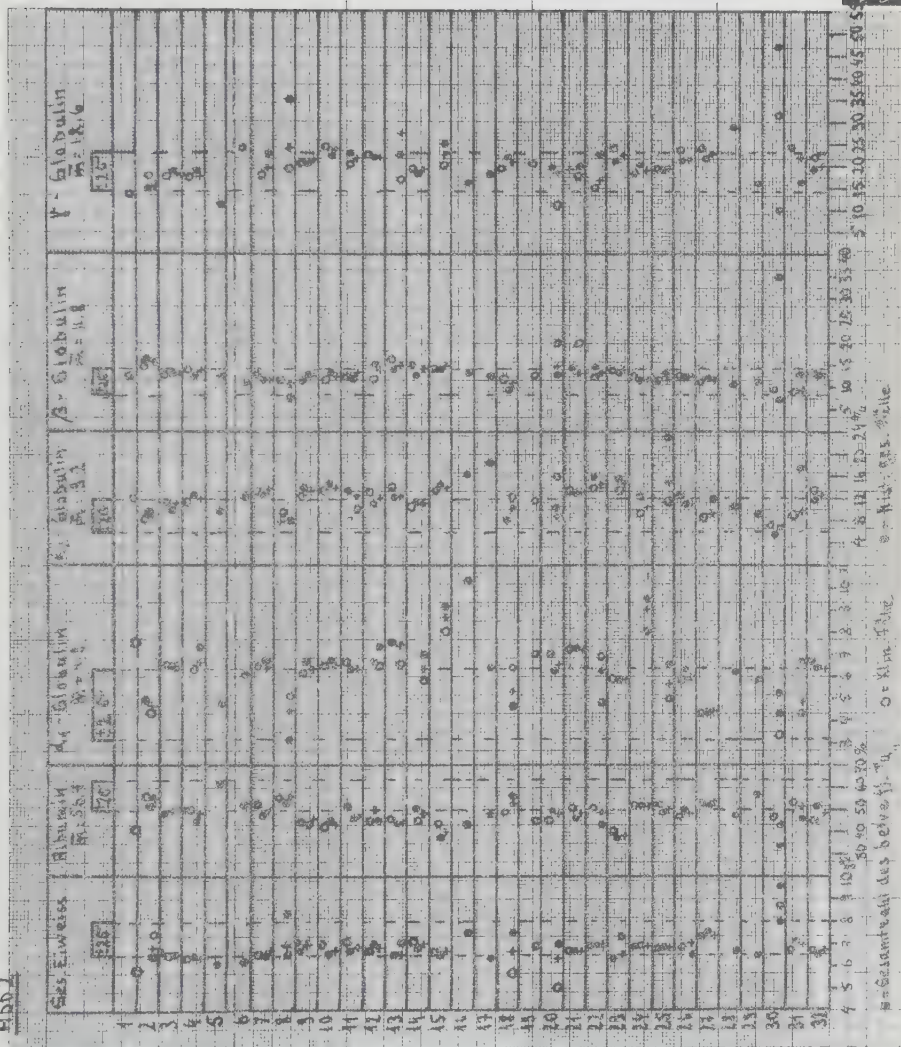
Auch die gamma-Globuline zeigen ein wechselndes Verhalten: 82% liegen im Normalbereich, 18% über diesem und 0,2% unter dem Normalwert.

c) Erkennbarkeit von Metastasen

Um eine Antwort auf die Frage zu bekommen, ob ganz allgemein mittels der Elektrophorese Metastasierungen zu erkennen sind, wurde folgende Auswertung vorgenommen.

Die Gesamtumorfalzzahl wurde wieder unterteilt in:

Abb 2



- a) histologisch verifizierte Fälle,
- b) klinische Fälle.

Jede dieser beiden Gruppierungen wurde noch einmal unterteilt in:

Fälle mit Metastasen,

Fälle ohne Metastasen,

Fälle mit fraglichen Metastasen.

Es ergeben sich folgende Werte (Tab.5):

Tabelle 5:

	173 hist.Fälle mit Metastasen	99 hist.Fälle ohne Metast.	12 Fälle mit fragl. Metast.
Gesamteiweiß	6,7	6,8	6,7
Albumin	45,4- 3,03-	50,5 3,41-	47,3- 3,10-
alpha-1-Globulin	7,1+ 0,46+	5,5 0,38	5,8 0,35
alpha-2-Globulin	12,8+ 0,83	10,3 0,69	10,7 0,68
beta-Globulin	13,0 0,86	12,8 0,83	11,7 0,75
gamma-Globulin	21,8 1,50	20,8 1,42	24,5+ 1,85+
	88 klin.Fälle mit Metastasen	115 klin.Fälle ohne Metast.	36 Fälle mit fragl. Metast.
Gesamteiweiß	6,7	6,7	6,7
Albumin	47,6- 3,19-	48,5- 3,27-	49,5- 3,37-
alpha-1-Globulin	6,5+ 0,54+	5,8 0,39	6,6+ 0,47+
alpha-2-Globulin	12,0 0,79	11,3 0,77	12,4+ 0,84
beta-Globulin	13,3 0,88	12,6 0,86	13,0 0,88
gamma-Globulin	20,7 1,41	21,2 1,44	18,4 1,27

Wie aus der Tabelle 5 hervorgeht, sind bei den histologischen sowie bei den klinischen Fällen mit Metastasen die Albuminwerte deutlich erniedrigt (Rel. und Abs.‰); außerdem aber auch bei den histologischen und klinischen Fällen, bei denen das Vorhandensein von Metastasen fraglich war. Bei den histologischen Fällen ohne Metastasen sind die Albumine (Abs.‰) nur andeungsweise vermindert, während bei den klinischen Fällen sich die Relativ- und Absolutwerte erniedrigt finden. - Die alpha-1-Globuline (Rel. und Abs.‰) sind bei den histologischen und klinischen Fällen mit Metastasen erhöht, des-

gleichen aber auch bei den Fällen mit fraglichen Metastasen. Die alpha-2-Fraktion (Rel.%) findet sich nur leicht erhöht bei den histologischen Fällen mit Metastasen, sowie bei den klinischen Fällen mit fraglichen Metastasen. Die gamma-Fraktion ist nur erhöht bei den histologischen Fällen mit fraglichen Metastasen (Rel.u.Abs.%).

d) Erkennbarkeit von Lebermetastasen

Von 512 untersuchten Fällen (ausschließlich Boeck) finden sich in 95 Fällen Lebermetastasen (18,52%).

Von diesen 95 Lebermetastasen-Fällen zeigen 20 Fälle (21,04%) normale Leberfunktionsproben und

75 Fälle (78,94%) pathologische Leberfunktionsproben.

Um die Frage zu klären, ob die Elektrophorese in der Lage ist, speziell das Vorhandensein von Lebermetastasen erkennen zu lassen, wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

Es wurden zuerst die Werte aller 95 Fälle mit Lebermetastasen festgestellt.

Daneben wurde die Gesamtzahl noch einmal unterteilt in:

Fälle mit normalen Funktionsproben (20),

Fälle mit pathologischen Funktionsproben (75).

Tabelle 6 zeigt die erhaltenen Werte:

Tabelle 6

	Ges.Fälle m.Lebermetast.		Lebermet. m. norm.Fu.-Pr.		Lebermet.m. path.Fu.-Pr.	
Gesamteiweiß	6,5		6,4-		6,6	
Albumin	46,0-	2,99-	48,5-	3,10-	43,5-	2,88-
alpha-1-Globulin	7,5+	0,47+	7,3+	0,46+	7,7+	0,49+
alpha-2-Globulin	12,3+	0,85	12,2+	0,81	12,4+	0,80
beta-Globulin	13,3	0,86	13,0	0,84	13,7	0,88
gamma-Globulin	20,9	1,36	19,0	1,20	22,8	1,52

Wie sich aus Tabelle 6 ergibt, sind bei der Gesamtzahl der Fälle mit Lebermetastasen die Albumine deutlich vermindert (Rel.u.Abs.%), die alpha-1-Globuline vermehrt (Rel.u.Abs.%), sowie die alpha-2-Globuline leicht erhöht (Rel.%!).

Unterteilt man die Gesamtzahl der Fälle noch einmal in solche mit normalen Funktionsproben und solche mit pathologischen Funktionsproben, dann findet man, abgesehen von einer angedeuteten Gesamteiweißverminderung, bei den Fällen mit normalen Funktionsproben keinerlei Veränderung gegenüber den Befunden, die bei der Gesamtzahl gefunden wurden.

Die folgende Tabelle 7 zeigt einen Vergleich zwischen den Werten der Gesamttumorfallzahl und der Gesamtlebermetastasenfallzahl, im Hinblick auf die Unterschiede zwischen den Elektrophoreseergebnissen bei Tumoren im allgemeinen und bei denen, die Lebermetastasen aufweisen.

Tabelle 7

	Werte der 523 untersuchten Fälle		Werte der 95 Lebermetast.-Fälle	
	Rel. %	Abs. %	Rel. %	Abs. %
Albumin	47,7-	3,19-	46,0-	2,99-
alpha-1-Glob.	6,4	0,44	7,5+	0,47+
alpha-2-Glob.	11,8	0,77	12,3+	0,85
beta-Glob.	12,9	0,88	13,3	0,86
gamma-Glob.	21,3	1,44	20,9	1,36

Bei den Werten, die bei der Gesamttumorfallzahl gefunden wurden, waren lediglich die Albumine vermindert; während bei den Fällen mit Lebermetastasen die Albuminverminderung auch zu finden ist, ist sie jedoch stärker ausgeprägt, außerdem findet sich eine alpha-1-Globulinvermehrung (Rel.u. Abs. %), sowie eine angedeutete Vermehrung (Rel. %!) des alpha-2-Globulins.

(Gewiß sind die Werte der Fälle mit Lebermetastasen in denen der Gesamtfallzahl enthalten; da letztere aber keine Erhöhung der Globuline zeigen, ist die Auswirkung der Lebermetastasenwerte in bezug auf die Gesamtwerte so gering, daß sie gar nicht erfaßbar ist, so daß diese kleine methodische Ungenauigkeit vernachlässigt werden darf. Auch eine Aufteilung der Lebermetastasenfälle in solche mit normalen Leberfunktionsproben und ein Vergleich dieser Werte mit dem Gesamtergebnis erübrigt sich, da die Gesamtlebermetastasenfälle, sowie ihre Aufteilung in Fälle mit normalen und pathologischen Funktionsproben die gleichen Ergebnisse zeigen (Albuminverminderung, alpha-1-Globulinvermehrung (Rel.u. Abs. %) und alpha-2-Globulinvermehrung (Rel. %!)).

- e) Vergleich: Gesamtelektrophoresewerte der einzelnen Tumoren ohne Metastasen mit den entsprechenden Tumoren mit Lebermetastasen und seine graphische Darstellung (Abb.3)

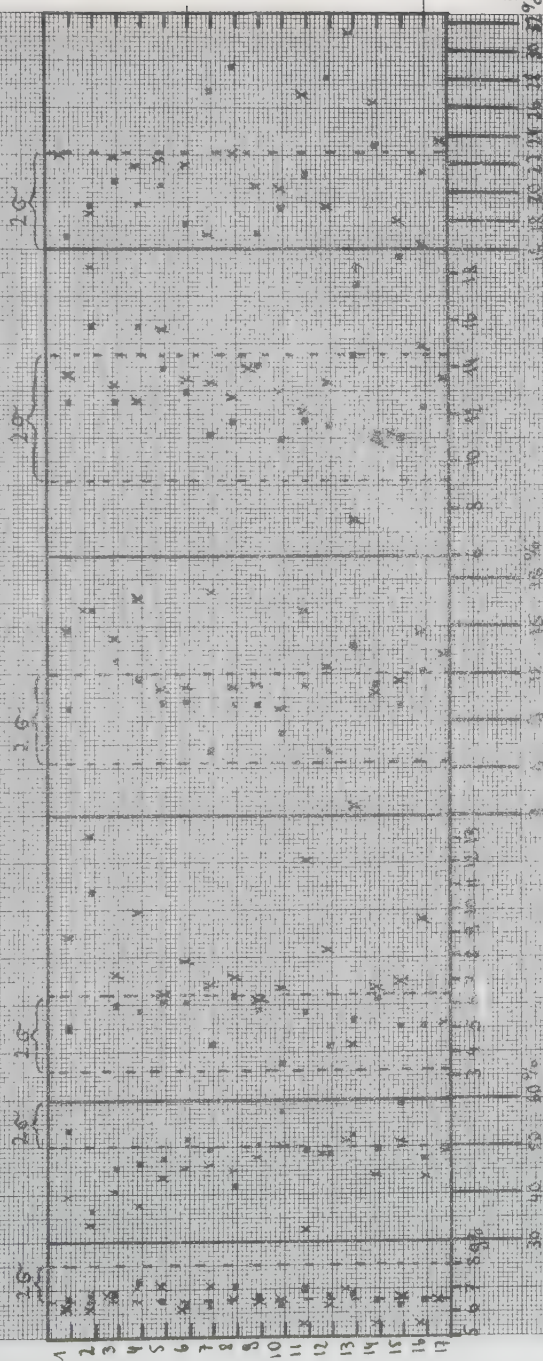
Um feststellen zu können, ob es charakteristische Unterschiede zwischen den jeweiligen Tumoren ohne Metastasen und den entsprechenden Fällen mit Lebermetastasen gibt, wurden in Tabelle 8 unter a) die Durchschnittswerte der Tumoren ohne Metastasen ermittelt, und unter b) die Durchschnittswerte der entsprechenden Fälle mit Lebermetastasen. Die Abb.3, die die Tabelle 8a und 8b veranschaulicht, zeigt unter Einzeichnung des Normalbereiches das Verhalten dieser beiden Erscheinungsformen.

(In der Abb.3 entspricht die Reihenfolge der Tumorart der Tab.8a und 8b).

Wie aus Tabelle 8a und 8b sowie ihrer Abbildung 3 hervorgeht, sind die Gesamteiweißwerte bei den Tumoren ohne Metastasen nur in Einzelfällen gering erniedrigt, während bei denen mit Lebermetastasen die Gesamteiweißwerte deutlich vermindert sind, oft stark ausgeprägt. - Ein ähnliches Verhalten zeigen die Albumine, deren Tendenz zur Abnahme bei den Tumoren mit Lebermetastasen sehr viel ausgeprägter ist, als bei solchen ohne Metastasen. - Einen signifikanten Unterschied weisen die alpha-1-Globuline auf. Während sie bei den metastasenf freien Tumoren nur bei den Nieren und intra-abdominellen Tumoren erhöht sind, sind sie im Gegensatz dazu bei den Tumoren mit Lebermetastasen in allen Fällen außer beim Gallenblasen- und Pankreas-karzinom erhöht. - Auch die alpha-2-Globuline zeigen sich häufiger erhöht bei den Tumoren mit Lebermetastasen als bei denen ohne Metastasen. - Die beta- und gamma-Globuline zeigen das konstanteste Verhalten und sind nur in wenigen Fällen vermehrt. - Cum grano salis entspricht das Gesamteiweißbild der Abb.3 (Tabelle 8a und 8b) dem der Abb.2 (Tabelle 4) und den dort gemachten Beobachtungen.

Abb 3

Vergleich der Werte der einzelnen Tumoren ohne Metastasen mit den Werten der jeweiligen Tn. mit Lebermetastasen.



o Tumoren ohne Lebermetastasen
x Tumoren mit Lebermetastasen

E. DISKUSSION

In der einschlägigen Literatur werden die Elektrophoreseergebnisse, die bei malignen Tumoren ganz allgemein gefunden werden, folgendermaßen beschrieben: Die meisten Untersucher schildern das Gesamteiweiß als erniedrigt bis normal und eine Hypalbuminaemie. Diese Beobachtung kann durch die eigenen Untersuchungen bestätigt werden, bei denen das Gesamteiweiß in 62,8% der Fälle im Normalbereich und in 33,4% unter diesem lag. Werte über dem Normalbereich fanden sich praktisch nur bei den Plasmocytomen. Die Albumine waren bei den eigenen Untersuchungen in 70,3%, das sind über 2/3 der Gesamtfälle, vermindert, und lagen nur in knapp einem Drittel im Normalbereich.

Die Globulinfractionen werden von den meisten Autoren als erhöht angegeben, besonders die alpha-2-Fraktion, sowie die gamma-Fraktion. Andere hingegen fanden gerade die gamma-Fraktion am konstantesten, und die alpha-1- und alpha-2-Fractionen erhöht. Wieder andere Autoren sehen in der Erhöhung der beta- und gamma-Fractionen ein signifikantes Zeichen für ein malignes Blastom. - Daß einige Autoren berichten, die Globulinzunahme ginge auf Kosten der Albumine, ist jedoch nicht aussagekräftig, da die Summe der Relativprozente der einzelnen Proteinfractionen zusammen ohnehin 100% ergibt.

Die meisten Autoren beschreiben bei bösartigen Geschwülsten eine signifikante Zunahme besonders der alpha-2-Werte und sehen diese als brauchbare Hilfe der Tumordiagnostik an. Da aber andererseits bekannt ist, daß die alpha-2-Bildung häufig eine völlig unspezifische Reaktion des Organismus ist, die auf die verschiedensten Reize zustande kommt, und dann die alpha-2-Fraktion auch bei schweren Erkrankungen noch am leichtesten gebildet wird, muß die Tumorspezifität der alpha-2-Erhöhung abgelehnt werden; einige Autoren geben sie mit 100% an, jedoch kann diese Angabe nicht bestätigt werden. - Bei den Eigenuntersuchungen fanden sich nur eine Erhöhung in 40,0%, Normalwerte in 53,9% also über die Hälfte aller Fälle zeigten normale Werte.

Die alpha-1-Globulinfraction zeigte sogar ein normales Verhalten in 58,5% aller Fälle.

Zur Frage des Verhaltens der beta- und gamma-Globuline muß den Ergebnissen der Autoren beigestimmt werden, die diese Fractionen am konstantesten fanden. Bei den Eigenuntersuchungen war die beta-Globulinfraction in 92% aller Werte normal und lag nur in 7,4% über dem Normalbereich. Die gam-

ma-Globuline lagen mit 82% im Normalbereich und nur 18% zeigten höhere Werte.

Vergleicht man nun die Werte der einzelnen Tumorarten der hauptsächlich richtungsweisenden Arbeiten der zur Verfügung stehenden Literatur, die in einer Übersicht von WUHRMANN und WUNDERLY (73) zusammengefaßt wurden, mit den Einzelbefunden der Eigenuntersuchungen, so können folgende Aussagen gemacht werden:

WUHRMANN und WUNDERLY (73) beschrieben bei den Oesophaguscarcinomen eine alpha-2-Vermehrung; bei uns konnte nur eine geringe Vermehrung der beta-Globuline festgestellt werden.

Bei den Magencarcinomen fanden WUHRMANN und WUNDERLY (73) eine Hypoproteinaemie sowie eine alpha-Globulinvermehrung; diese Befunde können bestätigt werden.

Die Dickdarmcarcinome zeigten bei den Eigenuntersuchungen eine leichte Hypoproteinaemie sowie eine alpha-1- und alpha-2-Erhöhung. WUHRMANN und WUNDERLY konnten dagegen keine charakteristische Veränderung des Bluteiweißbildes finden.

Bei den Lungentumoren sind die in der Literatur angegebenen Werte gänzlich unterschiedlich, hier konnte eine Albuminverminderung sowie eine leichte alpha-2-Erhöhung festgestellt werden.

Die Globulinwerte bei den Pleuratumoren werden in der Literatur mit wechselnden Erhöhungen angegeben; bei den eigenen Fällen ließen sich nur eine Albuminverminderung und Erhöhung der alpha-2- und beta-Globuline feststellen.

Bei den Lebercarcinomen konnte bei den eigenen Fällen nur eine mäßige Hypalbuminaemie festgestellt werden im Gegensatz zu den in der Literatur dargelegten verschiedenartigen Ergebnissen.

Bei den Gallentumoren fanden WUHRMANN und WUNDERLY (73) ein völlig uncharakteristisches Verhalten. Bei uns wurde aber nur eine geringe Eiweißverminderung und Vermehrung der alpha-1-Globuline festgestellt.

Bei den Nierentumoren konnten nur eine Albuminverminderung und alpha-1- und alpha-2-Globulinvermehrung festgestellt werden; die Prostatacarcinome zeigten eine alpha-1-Vermehrung und Albuminverminderung, während ANTONINI und SODI (2) eine alpha-2-Globulinvermehrung feststellten.

Bei den Genitalcarcinomen der Frau beschreibt BILLICH (6) das uneinheitliche Verhalten des Elektrophoresediagrammes. Andere beschreiben eine Verminderung der Globuline. CHANG CHUNG CHUAN (13) fand bei Uteruscarcinomen die alpha-1- und alpha-2-Globuline erhöht; jedoch konnten bei den eigenen Untersuchungen diese Veränderungen nicht festgestellt werden. Es wurde vielmehr ein völlig normales Elektrophoresediagramm gefunden.

Während für die Mammacarcinome in der Literatur eine gamma-Globulinvermehrung und in einigen Fällen eine beta-Globulinvermehrung angegeben wird, konnten wir nur eine Erhöhung der alpha-2-Globuline (Rel.%) feststellen.

Die Gruppe der Hautkrebsse zeigte ein normales Elektrophoresebild, auch BOSELLI (8) fand ein uncharakteristisches Verhalten der Proteinfractionen.

Die Befunde von WUHRMANN und WUNDERLY (73) bei den Morbus-Boeck-Fällen konnten bestätigt werden (geringe gamma-Globulinvermehrung), jedoch lag das Gesamteiweiß im Normalbereich, während jene erhöhte Werte angeben. Auch SCHEURLIN (67) fand erhöhte Gesamteiweißwerte, aber gleichzeitig eine Vermehrung der alpha-1- und alpha-2-Fraktion. -

Den verschiedensten Befunden bei Morbus Hodgkin kann lediglich eine geringe Albuminverminderung entgegengesetzt werden.

Auch die eigenen Befunde bei den myeloischen und lymphatischen Leukämien decken sich nicht mit den in der Literatur verzeichneten Befunden (s. oben).

Die eindeutigsten Befunde im Schrifttum finden sich bei den Plasmacytomen, besonders bei der beta- und gamma-Form. Die Befunde können bestätigt werden.

Bei der Auswertung der Fälle bezüglich der Frage, ob eine Metastasierung erkennbar ist, kann abgesehen von einer Albuminverminderung, die gefundene alpha-1-Erhöhung der Fälle mit Metastasen einen geringen Verdacht ergeben. Bei der speziellen Frage der Feststellung von Lebermetastasen wurde bei allen Fällen, gleich ob sie normale oder pathologische Leberfunktionsproben aufwiesen, abgesehen von einer Albuminverminderung, einer alpha-1-Globulinerhöhung eine leichte Erhöhung des alpha-2-Globulins (Rel.%) gefunden, womit also ein gewisser Hinweis auf Lebermetastasen gegeben ist.

Wenn man die Werte der verschiedenen Tumormetastasen mit den Werten der entsprechenden Tumoren mit Lebermetastasen vergleicht, scheint es hier

doch einen signifikanten Unterschied zu geben. Bei denen mit Lebermetastasen läßt sich fast in allen Fällen eine Albuminverminderung erkennen, die stärker ausgeprägt ist als bei den Fällen ohne Metastasen. Außerdem ist das Gesamteiweiß häufiger erniedrigt. Einen deutlichen Unterschied hierzu zeigen die alpha-1-Werte, die bei allen Fällen mit Lebermetastasen - außer beim Gallenblasen- und Pankreascarcinom - erhöht sind (Rel.u. Abs. %), während sie bei den Fällen ohne Metastasen nur beim Nierencarcinom und den intraabdominellen Tumoren erhöht sind. Auch die alpha-2-Globuline zeigen bei Fällen mit Lebermetastasen häufiger eine Vermehrung als ohne.

Ein Überblick über die eigenen Ergebnisse und diejenigen der Literatur läßt erkennen, daß mit Hilfe des Bluteiweißbildes eine sichere Krebsdiagnose nicht gestellt werden kann. - Die Albuminverminderung sowie die alpha-1-Globulionvermehrung, die ein Teil der Fälle zeigt, ist vieldeutig; sie können allenfalls einen vagen Verdacht auf das Vorliegen eines Carcinoms erwecken. - Jedoch läßt eine stärkere Albuminverminderung mit einer besonders deutlichen alpha-1- und alpha-2-Globulinerhöhung die Diagnose "Carcinom" einigermaßen wahrscheinlich werden. Dies sind aber dann meist die Fälle, bei denen schon eine Metastasierung, besonders in die Leber, rein klinisch festgestellt werden kann.

Da die Elektrophorese bekanntlich nur ein momentanes Querschnittsbild liefert, ähnlich wie das celluläre Blutbild, und sich das Bluteiweißbild innerhalb weniger Stunden völlig ändern kann, z.B. beim "Stress", müssen, um zu einem generellen Ergebnis kommen zu können, Verlaufskontrollen durchgeführt werden. Mehrere Elektrophoresdiagramme, über einen längeren Zeitraum angefertigt, liefern erst einen brauchbaren Querschnitt.

Die Elektrophorese liefert diagnostisch bei den malignen Tumoren lediglich einen vagen Baustein zum labortechnischen und klinischen Befundmosaik, aus dem erst die zuverlässige Diagnose gestellt werden kann. - Ein gewisser Wert scheint eher bei der Prognosestellung vorzuliegen, da die Dysproteinaemie um so ausgeprägter registriert wird, je fortgeschrittener der maligne Prozeß ist. Doch sind wir in Übereinstimmung mit der Literatur der Auffassung, daß in diesen Fällen das Bluteiweißbild wahrscheinlich vorwiegend durch die peritumoröse Entzündung sowie die nekrotischen Vorgänge innerhalb der Tumormassen geprägt ist und weniger durch den eigentlichen Krebsprozeß.

F. ZUSAMMENFASSUNG

Es werden das Wesen und die Grundlagen der Serumeiweißelektrophorese dargestellt. - Eigene Normalwerte werden nach den Gesetzen der Statistik festgelegt und mit denen der Literatur verglichen. - Die Fehlerbreite, biologische Streuung und Gesamtstreuung werden erörtert. - In der Folge werden die Ergebnisse der in der Literatur angegebenen Befunde bezüglich des Verhaltens der Bluteiweißkörper bei Tumoren besprochen und 523 eigene Fälle untersucht. Dabei wird gefunden, daß mit Hilfe der Elektrophorese die Diagnose "Carcinom" nicht zuverlässig gestellt werden kann, sondern daß die Elektrophorese nur einen vagen Hinweis auf das Vorhandensein von malignen Tumoren gibt, besonders auf das Vorliegen von Lebermetastasen. - Die einzige Möglichkeit, mit Hilfe der Elektrophorese eine zuverlässige Diagnose zu stellen, besteht bei bestimmten Plasmocytomen, die mit den bekannten charakteristischen Veränderungen des Bluteiweißbildes einhergehen. - Da die Dysproteinaemie ganz allgemein eine unspezifische humorale Reaktion ist und auf viele Noxen in unterschiedlicher, meist gesetzloser Weise in Erscheinung tritt, ist der Eiweißelektrophorese in der Tumorklinik allenfalls bei der Prognosestellung ein gewisser Wert beizumessen, da sich in einem Teil der Fälle gezeigt hat, daß die Prognose um so schlechter ist, je stärker elektrophoretische Bluteiweißverschiebungen ausgeprägt sind.

G. LITERATURVERZEICHNIS

1. Andreoni, O. u. Pisani, G.:
Sul comportamento delle plasmaproteine elettroforetiche rei tumori maligni. Valutazione statistica in 152 casi. Ref. aus Excerpta med. Amsterdam, Sectio 16, Cancer Bd.2, S.546 (1954)
2. Antonini, F.M. u. Sodi, A.:
Tumori e proteine ematiche. Ref. aus Excerpta med. Amsterdam, Sectio 16, Cancer Bd.5, S.684 (1957)
3. Arends, T. u. Coonrad, E.V.:
Serum proteins in Hodgkins disease and malignant lymphoma. Amer.J.Med. Bd.16, S.833-841 (1954)
4. Bauer, R. u. Ott, H.:
Ergebnisse elektrophoretischer Serienuntersuchungen am Serumeiweißbild bestrahlter Krebskranker. Strahlentherapie 94.Bd., H.1, S.12-22 (1954)
5. Belloni, F. u. Verga, L.:
Il quadro Sieroproteico nel granuloma maligno studio statistico. Ref. aus Excerpta med. Amsterdam, Sectio 16, Cancer Bd.7, T.I, S.68 (1959)
6. Billich, R.:
Verlaufsanalytische Blutserumuntersuchungen bei Frauen mit Genitalcarcinomen (Papieroelektrophorese). Zbl.Gynäk. 77.Jg., H.45, S.1795-1799 (1955)
7. Blaustein, A. u. Chryssanthos, C.:
Multiple myeloma (large cell type in a 24 years old woman with normal total protein and latent electrophoretic changes). Ref. aus Excerpta med. Amsterdam, Sectio 16, Cancer Bd.7, T.II, S.723 (1959)
8. Boselli, A. u. Piemonte, M.:
Alterazioni della protidemia nella diversa evoluzione della metastasi da cancro mammario. Ref. aus Excerpta med. Amsterdam, Sectio 16, Cancer Bd.2, S.547 (1954)
9. Broicher, H. u. Odenthal, H.:
Über die Beziehungen zwischen elektrophoretischen Serumeiweißverschiebungen und den durch Laparoskopie und Biopsie kontrollierten pathologisch-anatomischen Befunden bei chronischen Lebererkrankungen. Klin.Wschr. 32.Jg., H.25/26, S.594 (1954)

10. Buonsanto, A. u. Polito, A.:
Elettroforesi serica e carcinoma pulmonare. Ref. aus Excerpta med.
Amsterdam Sectio 16, Cancer Bd.5, S.217 (1957)
11. Butto, M. u. Dal Fabbro, G.:
Contributo alle studio della discrasia proteica in portatori di neoplasie
maligne. Ref. aus Excerpta med. Amsterdam, Sectio 16, Cancer Bd.6,
T.II, S.781 (1958)
12. Cazal, P., Carli, G. u. Fischer, I.:
L'électrophorèse du serum dans la maladie de Hodgkin (35 cas, 138 ana-
lyses). Presse méd. 64.Jg., H.9, S.184-185 (1956)
13. Chang Chung Chuan:
Studies on serum proteins of gynaecologic patients particularly of uterine
cancer patients using paper electrophoresis. Ref. aus Excerpta med. Am-
sterdam, Sectio 16, Cancer Bd.7, T.I, S.233 (1959)
14. Centonze, M.:
Le modificazioni del quadro sieroproteico nello stress. Richerche elettro-
foretiche nel carcinoma uterino in corso di radium-therapia. Ref. aus
Excerpta med. Amsterdam, Sectio 16, Cancer Bd.3, S.908 (1955)
15. Cestari, A. u. Dessi, P.:
Ricerche sulle modificazioni protido-plasmatiche nelle neoplasie umane
e sperimentali. Ref. aus Excerpta med. Amsterdam, Sectio 16, Cancer
Bd.5, S.583 (1957)
16. Claude, A. Porter, K. u. a.:
Zit. nach Büchner, F.: Das Problem des Geschwulsterregers. Allg.Path.
3.Aufl., München-Berlin 1959, S.276
17. Costa u. Cipriano, P.L.:
Sul quadro elettroforetico del siero di leucemici. Ref. aus Excerpta
med. Amsterdam, Sectio 16, Cancer Bd.4, S.311 (1956)
18. Delmon, G., Blanquet, P. u. a.:
La microélectrophorèse sur papier chez les cancéreux. Ref. aus Excerpta
med. Amsterdam, Sectio 16, Cancer Bd.3, S.123 (1955)
19. Durrum, E.L., Turba, F. u. a.:
Zit. nach Graßmann, W. u. Hannig, K.: Ein quantatives Verfahren zur
Analyse der Serumproteine durch Papierelektrophorese. Hoppe-Seyler's
Zschr.physiol.Chem. 290.Bd. (1952)

20. Eberhard, H.:
Zit. nach Pezold, F.A.: Kritische Bemerkungen zur Anwendung der Papierelektrophorese in der ärztlichen Diagnostik. *Ärztl. Wschr.* 13.Jg., H. 6, S.129-133 (1958)
21. Emmrich, R. u. Perlick, E.:
Zytomorphologische Veränderungen des Knochenmarkes und Veränderungen des Bluteiweißbildes bei Retikulosen. *Zschr.inn.Med.*, Leipzig, 8.Jg., H.9, S.401-411 (1953)
22. Emmrich, R. u. Pezold, H.:
Das Bluteiweißbild bei chronisch interstitiellen Entzündungen der Leber. *Dtsch.Arch.klin.Med.* Bd.202, S.303-311 (1955)
23. Esser, H.:
Zit. nach Wuhrmann, F. u. Wunderly, Ch.: Die Bluteiweißkörper des Menschen. 3.Aufl., Basel-Stuttgart (1957)
24. Ferrer-Oms, A. u. Salvatierra, V.:
Las proteínas sanguineas en el mioma uterino complicado y en las neoplasias malignas de ovario. Ref. aus *Excerpta med.* Amsterdam, Sectio 16, *Cancer* Bd.7, T.I, S.587 (1959)
25. Fibinger, J.:
Zit.nach Büchner, F.: Das Problem des Geschwulsterregers. *Allg.Path.* 3.Aufl., München-Berlin 1959, S.276
26. Fischbach, E.:
Grundriß der Physiologie und physiologischen Chemie. 7.Aufl. München 1958, S.54.
27. Fuchs und Flach:
Tab. nach Küchmeister u.Mitarb.: Klinische Funktionsdiagnostik, Stuttgart 1956, S.315
28. Graßmann, W. u. Hannig, K.:
Ein quantitatives Verfahren der Serumproteine durch Papierelektrophorese. *Hoppe-Seyler's Zschr. physiol.Chem.* Bd.290 (1952)

29. Goetzeler, A.:
Zit. nach Wuhrmann, F. u. Wunderly, Ch.: Die Bluteiweißkörper des Menschen. 3. Aufl., Basel-Stuttgart (1957)
30. Geigy, Documenta:
Statistik und Medizin. Wissenschaftliche Tabellen, Geigy 1955, S. 27 ff.
31. Gigante, D., Capone, M. u. a.:
Studi sulle proteine del siero delle emopatie maligne. Nota 2. Il quadro sieroproteico nel linfogranuloma maligno. Ref. aus Excerpta med. Amsterdam, Sectio 16, Cancer Bd. 3, S. 783 (1955)
32. Giorgi, G.:
Ricerche sul tasso lipidico protidico ematico in alcune affezioni gastriche. Nota II. La Lipaemia e la protidemia in soggetti affetti di carcinoma gastrico. Ref. aus Excerpta med. Amsterdam, Sectio 16, Cancer Bd. 5, S. 839 (1957)
33. Glenchur, M. D., Horace, H. u. a.:
A review of fifty-one cases of multiple myeloma. A. M. A. Arch. Int. Med. Bd. 103, H. 2, S. 173-183 (1959)
34. Gohr, H. u. Bötzkos, E.:
Untersuchungen über die Bedeutung der Takata-Flockungszahl und ihre Beziehung zum Weltmann-Band und Elektrophorese in der Diagnostik der Hepatopathien, Karzinomatosen und Plasmocytome. Zschr. inn. Med. Leipzig, 10. Jg., H. 11, S. 535-545 (1955)
35. Haensch, R.:
Elektrophoretische Serumuntersuchungen bei Lymphogranulomatose. Zschr. Haut-Geschlkrkh. Berlin, Bd. 21, H. 5, S. 119-123 (1956)
36. Heuchel, G. u. Jorke, D.:
Vergleichende Serum-eiweißuntersuchungen bei Tumoren und tumorartigen Erkrankungen des lymphatischen Systems. Zschr. Krebsforsch. Bd. 61, H. 5, S. 415-429 (1957)
37. Hiradec, J.:
Sérové bílkoviny pri rakovine plic. I. Electrophoretická studie sér nemocných plicrúni chorobami se zretelem k difereziální diagnostice karcinoma. Ref. aus Excerpta med. Amsterdam, Sectio 16, Cancer Bd. 2, S. 236 (1954)

38. Hittorf u. Lodge, O.:
Zit. nach Wuhrmann, F. u. Wunderly, Ch.: Die Bluteiweißkörper des Menschen, 3. Aufl., Basel-Stuttgart 1957, S.105
39. Hitzig, W.H.:
Praktische und theoretische Ergebnisse neuerer Bluteiweißuntersuchungen. Schweiz.med.Wschr. 90.Jg., H.51, S.1449 (1960)
40. Kanzow, U.:
Elektrophoretische Serumeiweißuntersuchungen bei Leukaemien. Ärztl.Wschr. 8.Jg., H.2, S.30-33 (1953)
41. Kessel, M. u. Kessel, I.:
Elektrophoretische Verlaufsuntersuchungen bei Tumoren. Zschr.klin.Med. Bd.151, H.6, S.526-541 (1954)
42. Klobusitzky u. König:
Zit. nach Graßmann, W. u. Hannig, K.: Ein quantitatives Verfahren zur Analyse der Serumproteine durch Papierelektrophorese. Hoppe-Seyler's Zschr. physiol.Chem. 290.Bd. (1952)
43. Koller, S.:
Statistische Auswertung der Versuchsergebnisse. Hoppe-Seyler's/Thierfelder, Handb.d.phys.chem.Analysen, 10.Aufl., Bd.2, S.669-670, 984 (1955)
44. Körbler, J., Mikag-Devic u.a.:
Elektrophoretische Untersuchungen über die Verteilung der Plasmaproteine bei Krebskranken. Krebsarzt, Wien, 12.Jg., H.1, S.21-29 (1957)
45. Kosmiderski, S., Gajewska-Golanska, U. u.a.:
Disproteinaemia w zianicy zlosliwej. Ref. aus Excerpta med. Amsterdam, Sectio 16, Cancer Bd.8, T.II, S.1293 (1960)
46. Lackner, J.:
Bluteiweißveränderungen bei Trägern maligner Tumoren. Strahlentherapie Bd.90, H.4, S.509-513 (1953)
47. Loebener, C.:
Zit. nach Kessel, M. u. Kessel, I.: Elektrophoretische Verlaufsuntersuchungen bei Tumoren. Zschr. klin.Med. Bd.151, S.526-541 (1954)
48. Mider, Alling u.a.:
Zit. nach Bauer, R., Ott, H. und Mitarb.: Ergebnisse elektrophoretischer Serienuntersuchungen am Serumeiweißbild bestrahlter Krenskranker. Strahlentherapie Bd.94, H.1, S.12-22 (1954)

49. Mielke, H.G.:
Serumeiweißbefunde bei Retothel- und Lymphosarkom. *Ärztl. Wschr.* 11. Jg., H. 49, S. 1086-1089 (1956)
50. Müller-Seifert:
Taschenbuch der medizinisch-klinischen Diagnostik, 67. Aufl. München 1959, S. 298-309
51. Parfenter, I. A. u. Johnson, M. C.:
The plasma protein pattern in its significance in geriatrics and cancer diagnosis. Ref. aus *Excerpta med.* Amsterdam, Sectio 16, Cancer Bd. 4, S. 297 (1956)
52. Pezold, F. A.:
Kritische Bemerkungen zur Anwendung der Papierelektrophorese in der ärztlichen Diagnostik. *Ärztl. Wschr.* 13. Jg., H. 6, S. 129 (1958)
53. Piacentini, G. u. Chini, A.:
Proteinaemia e frazioni elettroforetiche del siero in 83 casi di neoplasie maligne. Ref. aus *Excerpta med.* Amsterdam, Sectio 16, Cancer Bd. 2, T. II, S. 940 (1958)
54. Pieper, I. u. Molinski, H.:
Zit. nach Wuhrmann, F. u. Wunderly, Ch.: Die Bluteiweißkörper des Menschen. 3. Aufl. Basel-Stuttgart 1957, S. 127
55. Rafsky, H. A., Weingarten, M. u. a.:
Zit. nach Broicher, H. u. Odenthal, H.: Über die Beziehungen zwischen elektrophoretischen Serumeiweißverschiebungen und den durch Laparoskopie und Biopsie kontrollierten pathologisch-anatomischen Befunden bei chronischen Lebererkrankungen. *Klin. Wschr.* 32. Jg., H. 25/26, S. 594 (1954)
56. Reiner, M. u. Stern, K. G.:
Electrophoretic studies on the distribution in the serum of multiple myeloma patients. Ref. aus *Excerpta med.* Amsterdam, Sectio 16, Cancer Bd. 2, S. 142 (1954)
57. Remde, W.:
Gerinnungsfaktoren, Serumeiweißbild und Blutungsbereitschaft bei Lebererkrankungen. *Ärztl. Wschr.* 9. Jg., H. 52/53, S. 1232-1235 (1954)

58. Remmele, W.:
Das Bluteiweißbild bei Leukaemie und Erkrankungen des lymphatischen Systems. Blut Bd.3, H.2, S.86-100 (1957)
59. Roberz, E. u. Hess, W.C. u.a.:
Determination of serum proteins and polysaccharids (comparison of neoplastic diseases, particularly of the central nervous system). Ref. aus Excerpta med. Amsterdam, Sectio 16, Cancer Bd.4, S.297 (1956)
60. Rous, P.:
Zit. nach Büchner, F.: Das Problem des Geschwulsterregers. Allg.Path. 3.Aufl. München-Berlin 1959, S.276
61. Rundless, R.W., Coonrad, E.V.:
Serumproteins in leukaemia. Amer.J.Med. Bd.16, H.6, S.842-853 (1954)
62. Sandkühler, St.:
Elektrophorese Normalwerte. Medizinische Stuttgart, Jg. 1957, H.29/30, S.1065
63. Seligmann, M. u. Bernard, I.:
Quelques données apportées par l'électrophorèse du sérum en hématologie (avec étude particulière de 34 leucémies). Ref. aus Excerpta med. Amsterdam, Sectio 16, Cancer Bd.3, S.414 (1955)
64. Snell, R.S. u. Gross, W.:
Electrophoretic evaluation of the serum proteins in malignant disease. Ref. aus Excerpta med. Amsterdam, Sectio 16, Cancer Bd.5, S.496 (1956)
65. Sodi, A. u. Antonini, F.:
Il quadro proteico serico nel canceroso. Ref. aus Excerpta med. Amsterdam, Sectio 16, Cancer Bd.5, S.27 (1957)
66. Sokhegyi, D., Scholer, H. u.a.:
Die Verwertbarkeit des Serumeisengehaltes und der Elektrophorese für die Karzinomdiagnose. Praxis (Bern) 48.Jg., S.685-688 (1955)
67. Scheurlen, P.G.:
Zur allgemeinen klinischen Bedeutung von Serumeiweißveränderungen besonders des alpha-1- und alpha-2-Globulins. Zschr.klin.Med. Bd.152, S.500-529 (1955)
68. Schneiderbaur, A.:
Das Serumeiweißbild beim Leberkarzinom. Wien.Med.Wschr. 107.Jg., H.1, S.25-29 (1957)

69. Schwarzkopf, W., Remmer, H. u. a.:
Zit. nach Wuhrmann, F. u. Wunderly, Ch.: Die Bluteiweißkörper des Menschen, 3. Aufl., Basel-Stuttgart 1957, S. 126
70. Tscheburanowa, W. M.:
Veränderungen des Serumeiweißbildes bei Kranken mit Bronchialkarzinomen. Ref. aus Zschr. med. Klin. Sonderheft zum Chirurgenkongreß 1961, 56. Jg., H. 13, S. CXIV
71. Wieland, Th. u. Fischer, E.:
Zit. nach Graßmann, W. u. Hannig, K.: Ein quantitatives Verfahren zur Analyse der Serumproteine durch Papierelektrophorese.
Hoppe-Seyler's Zschr. physiol. Chem. 290. Bd. (1952)
72. Wuhrmann, F.:
Die Papierelektrophorese. Verlag Sauerländer-Aarau, Ffm. (1955)
73. Wuhrmann, F. u. Wunderly, Ch.:
Das Bluteiweißbild des Menschen. 3. Aufl., Basel-Stuttgart (1957)
74. Zöllner, Eymer u. a.:
Zit. nach Schneiderbauer, A.: Die Serumeiweißkörper des Menschen.
Wien. Klin. Wschr. 107. Jg., H. 1, S. 25-29 (1957)

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr.med. Helmut Seckfort für die Themenstellung und die Übernahme des Referates meinen herzlichen Dank auszusprechen.

Ebenso danke ich Herrn Professor Dr.med. Kurt Voit für die Übernahme des Korreferates.

Herrn Dekan Professor Dr. Korting sage ich meinen verbindlichsten Dank für die Annahme der Arbeit.

LEBENS LAUF

Ich, Werner Diehl, wurde als Sohn des Herrn Werner Diehl und seiner Ehefrau Else, geb. Kehr, am 13.4.1937 in Frankfurt (Main) geboren.

Im Jahre 1943 kam ich in die Volksschule zu Undenheim, die ich bis zum Jahre 1947 besuchte. Im Herbst desselben Jahres trat ich in das staatliche Gymnasium zu Alzey ein, wo ich am 2. März des Jahres 1957 mein Abitur absolvierte. Am 2. Mai 1957 immatrikulierte ich mich an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz, wo ich nach 5 regulären Semestern am 27.10.1959 das Physikum ablegte.

Seitdem habe ich mein klinisches Studium an der Johannes Gutenberg-Universität fortgesetzt und am 28.2.1963 die ärztliche Prüfung bestanden.

Danach habe ich meine Ausbildung am Krankenhaus Katzenelnbogen als Medizinalassistent mit je 10 Monaten interner und chirurgischer Zeit fortgesetzt.

